

# Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

## TOME 1

- Présentation générale de l'étude
- Métaux et métalloïdes



# Sommaire

Abréviations	3
<b>I. Présentation générale de l'étude</b>	<b>4</b>
1. Introduction	4
2. Source et analyse des données	10
2.1 Le volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS)	10
2.2 Dosages des biomarqueurs d'exposition	14
2.3 Analyses statistiques	15
3. Toxicologie et informations du risque pour la santé	18
3.1 Approche descriptive : valeur de référence	18
3.2 Approche basée sur le risque pour la santé	20
3.3 Informations disponibles sur Internet	22
3.4 Bibliographie	23
<b>II. Métaux et métalloïdes</b>	<b>26</b>
1. Dosages des biomarqueurs d'exposition	26
2. Caractéristiques de la population	29
3. Résultats par élément chimique	37
Antimoine	38
Arsenic	43
Cadmium	58
Chrome	68
Cobalt	75
Étain	83
Mercure	90
Nickel	105
Plomb	112
Uranium	124
Vanadium	132
<b>III. Annexes</b>	<b>139</b>
Annexe 1 – Plan de sondage	140
Annexe 2 – Schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet	141
Annexe 3 – Schémas d'inclusion au volet environnemental d'ENNS	142
Annexe 4 – Valeurs de référence et HBM I et HBM II allemandes	144
Annexe 5 – Résumé des distributions des différents biomarqueurs d'exposition aux métaux	146
Annexe 6 – Histogrammes des distributions des biomarqueurs d'exposition aux métaux de l'étude ENNS	147
Annexe 7 – Valeurs de référence dans le milieu du travail	150

# Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

## TOME 1

- Présentation générale de l'étude
- Métaux et métalloïdes

### Rédaction du présent document (tome 1)

#### Institut de veille sanitaire (InVS)

Nadine Fréry, Abdelsattar Saoudi, Robert Garnier (Centre antipoison (CAP)-Paris), Abdelkrim Zeghnoun, Grégoire Falq (Plomb-Étude nationale nutrition santé (ENNS))

#### Relecteurs

InVS/Département santé environnement (DSE) : Philippe Bretin, Joëlle Le Moal, Georges Salines

InVS/Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen) : Michel Vernay

Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses)-Direction de l'évaluation des risques (DER) : Jean-Luc Volatier

Projet européen de biosurveillance (Cophes) : Ludwine Casteleyn

### Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007)

#### Responsabilité scientifique

Nadine Fréry, InVS/DSE, Unité biosurveillance

#### Analyses statistiques

InVS/DSE : Abdelsattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun, Grégoire Falq (Plomb), Alain Le Tertre

#### Assurance qualité

Questionnaires (DSE) : Bénédicte Bérat, Grégoire Falq

Métrologistes (DSE) : Marie-Laure Bidondo, Mathilde Pascal

#### Laboratoires d'analyses

Plombémie : Pasteur-Cerba ; Cergy Pontoise, France – Didier Olichon

Métaux urinaires totaux : Centre hospitalier universitaire de Grenoble, France – Muriel Stoklov, Anne Maître

Spéciation de l'arsenic urinaire : ChemTox à Strasbourg, France – Vincent Cirimèle

Mercuré dans les cheveux : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Montréal, Canada – Alain Leblanc

Pesticides : Université d'Erlangen, Allemagne – Thomas Goën, Jürgen Angerer (étude pilote)

Laboratoires des Centres d'exams de santé de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

#### Toxicologue

Robert Garnier, CAP Fernand Widal, Paris

#### Autres collaborateurs du volet "pesticides"

Protocole, questionnaire : Marie-Odile Rambourg, Florence Coignard (DSE)

Analyse (tome 2) : Laurence Guldner (DSE)

#### Documentalistes

Edwige Bertrand, InVS, Viviane Damboise, CAP Fernand Widal, Paris

#### Actions juridiques, administratives et financières

Karine de Proft (DSE), Olivier Bachellery, Nathalie Coudière-Sault, Béatrice Escande, Christelle Fauconnier, Didier Lebœuf, Laurent Rivas

## Coordination et réalisation technique de l'ENNS

### Équipe projet

InVS, Usen, unité mixte de l'InVS, de l'Université de Paris 13 et du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam)  
Investigateurs principaux : Katia Castetbon, Serge Hercberg  
Épidémiologistes : Valérie Deschamps, Aurélie Malon, Benoît Salanave, Michel Vernay  
Moniteurs d'étude : Sophie Carles, Grégoire Falq, Amivi Oleko, Candice Roudier, Emmanuelle Szego  
Assistante : Isabelle Jaegle

### Diététiciens

Bobigny : G. Alavin, A. Aubert, C. Bertiner, I. Descamps, D. Doucet, B. Duplessis, D. Elie, V. Micheau, E. Milcent  
Région 1 : D. Albessard, G. Dubois, E. Gomes, F. Guenard, L. Guerin, H. Le Roux, M. Talon, E. Tisseron  
Région 2 : C. Debliqui, A.-C. De Le Vallee, S. Denoyelle, S. Kamenney, A. Lebrasseur, C. Meignan, N. Pottier  
Région 3 : M.-N. Bernard Leprince, M. Maugeais, M. Piron, L. Rouger  
Région 4 : C. Andriot, A. Chennesseau, N. Dambreville  
Région 5 : D. Baudet, D. Cassin, E. Lacroix, C. Leglise Blanchard  
Région 6 : E. Bertrand, M. Delaroque, D. Rome, F. Saccoccio Franzini, G. Veronese  
Région 7 : A. Baur, K. Bernard, D. Maitrot, S. Poupenev  
Région 8 : N. Gillot, C. Robert, S. Saas

### Médecins

G. Debrus, H. Dehiri, D. Djoughi, M. Kahina Belkacem, V. Pechtner, P. Ralaimazava, C. Rault, W. Tabet Aoul

### En collaboration avec les Centres d'examens de santé (CES) (CnamTS)

Région 1 : CES de Paris CPAM, CES de Paris IPC, CES de Bobigny, CES de Melun, CES de Meaux  
Région 2 : CES de Tourcoing, CES de Lille Institut Pasteur, CES de Roubaix, CES de Douai, CES de Valenciennes, CES de Cambrai, CES de Saint-Quentin, CES d'Amiens, CES de Creil, CES du Havre, CES de Saint-Lô, CES de Hérouville-Saint-Clair (Caen), CES de Dunkerque, CES de Crépy-en-Valois  
Région 3 : CES de Poitiers, CES d'Angoulême, CES de La Roche-sur-Yon, CES de Saint-Nazaire, CES de Cholet, CES d'Angers, CES du Mans, CES de Saint-Brieuc, CES de Rennes, CES de Niort  
Région 4 : CES de Dijon, CES de Clermont-Ferrand, CES de Chalon-sur-Saône, CES de Luce (Chartres), CES de Blois, CES de La Riche (Tours), CES de Châteauroux, CES de Saint-Doulchard (Bourges), CES de Limoges, CES de Tulle, CES d'Orléans  
Région 5 : CES de Bordeaux, CES de Pau, CES de Tarbes, CES de Cahors, CES de Montauban, CES d'Auch, CES de Toulouse, CES de Boe (Agen)  
Région 6 : CES de Nîmes, CES d'Avignon, CES de Nice, CES de Marseille, CES de Toulon  
Région 7 : CES de Frottey-les-Vesoul (Vesoul), CES de Saint-Étienne, CES d'Annecy, CES de Belfort, CES de Roanne, CES de Lyon, CES de Bourg-en-Bresse, CES de Chambéry, CES de Saint-Martin-d'Hères (Grenoble)  
Région 8 : CES de Reims, CES de Metz, CES de Strasbourg, CES de Sélestat, CES de Colmar, CES de Mulhouse, CES de Saint-Dizier, CES de Vandœuvre-lès-Nancy (Nancy), CES de Longwy

### Infirmiers

S. Artur, E. Bevilacqua, A. Chevallier, P. De Massey, F. Durand, P. Ferralis, A. Gitton, C. Hurbourg, C. Jacquot-Bastien, L. Keller, J. Layec, R. Lesage, E. Lodewyckx, P. Manquin, C. Mau, A.-C. Merino, F. Michen, D. Mourichou, N. Muller, C. Philippe, G. Picot, C. Piednoir, C. Piergiorgi, N. Piverd, M. Poulette, A. Quelled, C. Raoux, C. Veysié, V. Vivies, J.-M. Wallon, P. Yagoubi

### Financeurs : InVS

#### Remerciements

Nos remerciements vont tout particulièrement :

- aux participants qui ont donné de leur temps et sans lesquels cette étude n'aurait pu voir le jour ;
- à toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce travail :

InVS : Département des maladies chroniques et traumatismes (J. Bloch, C. De Peretti, A. Doussin, A. Fagot), Département santé environnement (G. Salines), Service des ressources humaines, Service communication, Service des systèmes d'information, Service financier, logistique et économique ;  
Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de sante (Cetaf), contribution au sondage (Y. Le Strat) et à l'appui scientifique pour l'analyse des données (B. Riandey (Institut national d'études démographiques), J. Warsawski (Institut national de la santé et de la recherche médicale).

## Abréviations

<b>ACGIH</b>	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
<b>Afssa</b>	Agence française de sécurité sanitaire des aliments*
<b>Afssaps</b>	Agence française de sécurité sanitaires des produits de santé
<b>Anses</b>	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>CAP</b>	Centre antipoison
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>CES</b>	Centres d'examens de santé
<b>Circ</b>	Centre international de recherche sur le cancer
<b>Cnam</b>	Conservatoire national des arts et métiers
<b>CnamTS</b>	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CSTEE</b>	Comité scientifique européen sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement
<b>DGS</b>	Direction générale de la santé
<b>DSE</b>	Département santé environnement (InVS)
<b>Drire</b>	Direction régionale de l'industrie de la recherche et de l'environnement (Medd)
<b>ECHA</b>	Agence européenne des produits chimiques (European Chemical Agency)
<b>EFSA</b>	Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority)
<b>FAO</b>	Food and Agriculture organization (organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture)
<b>GerES</b>	German Environmental Survey
<b>HBM</b>	Human Biomonitoring Values (HBM-I et HBM II)
<b>IBE</b>	Indice biologique d'exposition (milieu professionnel)
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle (poids/(taille) <sup>2</sup> )
<b>Insee</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>Inserm</b>	Institut national de la santé et de la recherche médicale
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>INRS</b>	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
<b>JECFA</b>	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires)
<b>LOD</b>	Limite de détection (Limit Of Detection)
<b>LOQ</b>	Limite de quantification (Limit Of Quantification)
<b>MG</b>	Moyenne géométrique
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NS</b>	Non significatif
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PCB-NDL</b>	Polychlorobiphényles non "dioxin-like"
<b>pg, ng, µg</b>	pg : picogramme=10 <sup>-12</sup> gramme ; ng : nanogramme=10 <sup>-9</sup> gramme ; µg : microgramme=10 <sup>-6</sup> gramme
<b>ppm, ppb, ppt</b>	Partie par million (ppm, 1 µg/g) ; partie par billion (ppb, 1 ng/g) ; partie par trillion (ppt, 1 pg/g)
<b>PNNS</b>	Programme national nutrition santé
<b>POP</b>	Polluants organiques persistants
<b>RIVM</b>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Institut national néerlandais de santé publique et de l'environnement)
<b>UBA</b>	Umweltbundesamt (Agence fédérale allemande de l'environnement)
<b>UP</b>	Unité primaire
<b>Usen</b>	Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle
<b>VLCT</b>	Valeur limite d'exposition à court terme
<b>VLE</b>	Valeur limite d'exposition professionnelle ou VLCT
<b>VME</b>	Valeur limite de moyenne d'exposition professionnelle

---

\* Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2010, l'Afssa et l'Afssat ont fusionné pour créer l'Anses, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

# 1. Présentation générale de l'étude

## 1. INTRODUCTION

Le volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) porte sur la surveillance biologique de l'exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Il apporte entre autres des éléments de réponse à l'action 37 du premier Plan national santé environnement (PNSE) mis en place sous l'égide des ministères chargés de la Santé, de l'Écologie, du Travail et de la Recherche et qui consistait à mieux décrire l'exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Ces substances résultent essentiellement des activités humaines (industries, traitement phytosanitaire, etc.) et sont présentes dans l'environnement, dans l'air, l'eau, le sol, la poussière, l'alimentation ou dans des produits, mélanges ou articles accessibles à la population générale.

La biosurveillance, biomonitoring en anglais, est la surveillance de l'exposition de la population à des substances chimiques, à l'aide d'indicateurs biologiques (obtenus par des analyses sur des liquides biologiques ou des tissus : urine, sang, cheveux, salive...). Il peut s'agir aussi de la surveillance d'effets précoces résultant de l'exposition. On peut également y inclure la surveillance d'indicateurs biologiques permettant l'identification de populations présentant des susceptibilités génétiques particulières aux effets toxiques de certaines substances chimiques.

La surveillance biologique de l'exposition a plusieurs avantages sur la surveillance de l'exposition externe (par des mesurages atmosphériques, ou de surface, par exemple) :

- elle permet l'intégration de toutes les voies de pénétration dans l'organisme (orale, respiratoire et cutanée) et de toutes les sources (aliments, eau, cosmétiques, poussières, domicile, air extérieur, lieu de travail, moyens de transport, etc.) d'exposition à la substance chimique ;
- elle prend en compte les conditions réelles d'exposition : par exemple, contrairement à la métrologie externe, elle permet d'observer que, pour une exposition identique, les individus qui produisent l'effort physique le plus important sont ceux dont la contamination est la plus forte parce que leur débit ventilatoire est augmenté, parce que la sudation facilite le contact prolongé avec la peau des agents solides et la vasodilatation leur passage transcutané ;
- elle prend également en compte les caractéristiques individuelles des individus exposés : leur hygiène personnelle, leurs habitudes (tabagisme, grignotage en dehors des repas et des locaux où ils sont pris, onychophagie (action de se ronger les ongles),...), les pathologies éventuellement concomitantes (dermatose étendue des parties découvertes facilitant le passage transcutané, insuffisance rénale ou hépatique, facilitant une bioaccumulation, carences en fer ou en calcium facilitant l'absorption digestive de certains métaux, ostéoporose entraînant la redistribution de certains éléments stockés dans l'os, etc.).

En revanche, la biosurveillance est moins adaptée à la surveillance des expositions aux agents qui sont responsables d'effets locaux (irritants ou allergiques) ; si elle permet d'appréhender les expositions aiguës et chroniques, elle peut cependant être parfois moins adaptée à l'étude des effets aigus ou des effets retardés résultant de pics d'exposition.

Les indicateurs biologiques, appelés biomarqueurs, ont joué un rôle capital dans la détermination de l'exposition humaine à certains polluants, par exemple les expositions au plomb et au cadmium. Pour que la mesure d'un biomarqueur soit utile, il faut être capable d'interpréter les concentrations mesurées :

- elle renseigne sur l'exposition quand ces concentrations sont corrélées à l'exposition externe ;
- elle permet d'évaluer un risque toxique quand les relations entre les variations de concentration et la survenue d'effets nocifs sont connues.

Certaines mesures de biomarqueurs n'apportent que l'une ou l'autre des deux informations, d'autres renseignent sur les deux (c'est, par exemple, le cas de la plombémie ou de la cadmiurie).

La connaissance de l'imprégnation effective des populations améliore la qualité des évaluations de risques et permet la réalisation d'études "dose-réponse" en population générale. La répétition des dosages après la mise en place de mesures de réduction des expositions, permet de contrôler leur efficacité. La biosurveillance est, par conséquent, un outil et un type de surveillance essentiels pour l'évaluation des expositions et des effets sur la santé de la pollution de l'environnement.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) réalise des études de l'exposition des populations à divers agents chimiques de l'environnement. Les études réalisées jusqu'ici avaient toutefois été ciblées sur des populations particulières ou des polluants particuliers. L'étude ENNS fournit une première estimation de l'exposition de la population française à une série de substances chimiques. Les participants de l'étude ont été inclus en 2006-2007 selon un plan de sondage permettant d'assurer une représentativité de la population habitant en France continentale. Les analyses ont porté sur 42 biomarqueurs d'exposition, dosés dans le sang, l'urine ou les cheveux.

## La sélection des substances chimiques incluses dans l'étude ENNS

Les substances chimiques de l'étude ENNS ont été choisies sur la base des données scientifiques indiquant des effets nocifs pour les populations exposées et de l'exposition possible en France.

Les substances ciblées dans le cadre de la présente étude ont été sélectionnées sur la base de plusieurs critères incluant notamment :

- les volumes de production et les utilisations de ces substances ;
- leur présence fréquente ou leur caractère émergent en tant que contaminants environnementaux ;
- le besoin d'évaluer l'efficacité des actions mises en œuvre pour réduire l'exposition à une substance chimique ;
- le potentiel toxique des agents considérés, notamment en cas d'exposition prolongée et/ou à faibles doses ;
- le manque de données concernant leur présence dans les milieux biologiques ;
- la faisabilité de leur mesure dans les milieux biologiques.

Des métaux, comme le plomb, le cadmium, le mercure, ont été étudiés car ils sont connus pour leur action de toxiques cumulatifs neurotoxiques et néphrotoxiques ; ils ont été retrouvés sur divers sites pollués, et les dispositions réglementaires concernant leur présence dans l'environnement et les aliments ont été modifiées relativement récemment. L'arsenic a été retenu car considéré comme un toxique d'intérêt prioritaire au niveau international (voir Agence européenne des produits chimiques (ECHA), Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), Canadian Environmental Protection Act (CEPA). Les autres métaux qui pouvaient facilement être dosés simultanément ont été également retenus quand leurs possibles effets sur la santé le justifiaient.

Par ailleurs, la France est le plus grand utilisateur de pesticides d'Europe, mais nous ne disposons pas jusqu'à présent de données nationales d'imprégnation de la population par ces agents hormis quelques cas limités. La contamination des aliments et de l'environnement par des résidus de pesticides peut entraîner une exposition chronique dont les effets suspectés sur la santé sont l'apparition de cancers, la perturbation du développement du fœtus et de l'enfant et la perturbation des systèmes reproducteur, endocrinien, immunitaire et /ou nerveux central.

Pour juger de l'impact sanitaire des pesticides et de leurs déterminants, une meilleure connaissance de l'exposition de la population à ces substances s'avère nécessaire dans un premier temps. Cette étude devait permettre d'évaluer la présence ou non de certaines familles chimiques de pesticides et les niveaux rencontrés au sein de la population française. Elle comprend des pesticides de la famille des organochlorés, aujourd'hui interdits, mais rémanents dans l'environnement et dans l'organisme humain, ainsi que des organophosphorés et des pyrèthrinoides, utilisés en remplacement.

**Les tableaux 1, 2, 3 et 4 présentent la liste des substances dosées dans le volet environnemental de l'étude ENNS. Ce sont principalement des métaux et des pesticides. Le rapport de cette étude est publié en deux tomes :**

- **le tome 1 (le présent document) comprend la présentation générale de l'étude et les résultats concernant les métaux et métalloïdes ;**
- **le tome 2 comprendra les résultats concernant les pesticides et les PCB non dioxin-like.**

| TABLEAU 1 |

**Liste des métaux et métalloïdes analysés dans l'urine (excepté le plomb dans le sang et le mercure dans les cheveux) – ENNS 2006-2007**

Métaux	Symbole	Numéro CAS
Antimoine	Sb	7440-36-0
Arsenic (total ; inorganique et dérivés méthylés)	As	7440-38-2
Cadmium	Cd	7440-43-9
Chrome	Cr	7440-47-3
Cobalt	Co	7440-48-4
Étain	Sn	7440-31-5
Mercure	Hg	7439-97-6
Nickel	Ni	7440-02-0
Plomb	Pb	7439-92-1
Uranium	U	7440-61-1
Vanadium	V	7440-62-2

| TABLEAU 2 |

**Liste des pesticides analysés dans le sérum – ENNS 2006-2007**

Substance	Formule chimique	Numéro CAS
<b>Pesticides organochlorés</b>		
Hexachlorobenzène	$C_6Cl_6$	118-74-1
Hexachlorocyclohexane (HCH)	$C_6H_6Cl_6$	
alpha-Hexachlorocyclohexane ( $\alpha$ HCH)		319-84-6
béta-Hexachlorocyclohexane ( $\beta$ HCH)		319-85-7
gamma-Hexachlorocyclohexane ( $\gamma$ HCH)		58-89-9
Dichlorodiphényltrichloroéthane		50-29-3
DDT	$C_{14}H_9Cl_5$	50-29-3 et 789-02-6
DDE	$C_{14}H_8Cl_4$	72-55-9

*DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane ; DDE : dichlorodiphényldichloroéthylène.*



I TABLEAU 3 I

## Liste des pesticides ou leurs métabolites analysés dans l'urine – ENNS 2006-2007

Substance	Formule chimique	Numéro CAS
<b>Pesticides organochlorés</b>		
4-monochlorophénol (4-MCP)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl(OH)	106-48-9
2,4-dichlorophénol (2,4-DCP)	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (OH)	120-83-2
2,5-dichlorophénol (2,5-DCP)	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (OH)	583-78-8
2,4,5-trichlorophénol (2,4,5-TCP)	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> (OH)	95-95-4
2,4,6-trichlorophénol (2,4,6-TCP)	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> (OH)	88-06-2
Pentachlorophénol (PCP)	C <sub>6</sub> Cl <sub>5</sub> (OH)	87-86-5
<b>Pesticides pyréthrinoïdes</b>		
Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA)	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	3739-38-6
Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (F-BPA)	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> O <sub>3</sub> F	77279-89-1
Acide cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (Br <sub>2</sub> CA)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	63597-73-9
Acide cis-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (cis-Cl <sub>2</sub> CA)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	55701-05-8
Acide trans-3-(2,2 dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-carboxylique (trans-Cl <sub>2</sub> CA)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	55701-03-6
<b>Pesticides organophosphorés</b>		
Diméthylphosphate (DMP)	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> O <sub>4</sub> P	813-78-5
Diméthylthiophosphate (DMTP)	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> PS	1112-38-5
Diméthylthiophosphate (DMDTP)	C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> PS <sub>2</sub>	756-80-9
Diéthylphosphate (DEP)	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> O <sub>4</sub> P	598-02-7
Diéthylthiophosphate (DETP)	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> PS	2465-65-8
Diéthylthiophosphate (DEDTP)	C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> PS <sub>2</sub>	298-06-6

I TABLEAU 4 I

## Liste des PCB analysés dans le sérum – ENNS 2006-2007

Substance	Formule chimique	Numéro CAS
<b>Polychlorobiphényles non dioxin-like</b>		
2,4,4'-Trichlorobiphényle (PCB 28)	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub>	7012-37-5
2,2',5,5'-Tétrachlorobiphényle (PCB 52)	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub>	35693-99-3
2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphényle (PCB 101)	C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>5</sub>	37680-73-2
2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphényle (PCB 138)	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>6</sub>	35065-28-2
2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphényle (PCB 153)	C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>6</sub>	35065-27-1
2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphényle (PCB 180)	C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>7</sub>	35065-29-3

## Utilisation en santé publique des données de ce rapport

La finalité de ce rapport, et en particulier du tome 1, est de fournir des données aux acteurs de santé publique, aux médecins et aux scientifiques, pour les aider à identifier l'exposition aux métaux et métalloïdes de l'environnement (notamment une exposition excessive), faciliter l'identification des sources de contamination et prévenir les maladies ou symptômes pouvant en résulter. Ces données peuvent être utilisées en santé publique pour divers objectifs spécifiques :

- déterminer au sein de la population française quelles sont les substances chimiques retrouvées dans l'organisme et à quelles concentrations ;
- pour les substances ayant un seuil de toxicité connu, déterminer la prévalence de la population présentant des concentrations au-delà de ce seuil ;
- établir des distributions et valeurs de référence qui peuvent être utilisées par les scientifiques et les médecins pour déterminer si une personne ou un groupe de personnes présente une exposition particulièrement élevée ;
- suivre les tendances dans le temps des niveaux d'exposition de la population, en particulier pour évaluer l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre pour réduire l'exposition de la population française à des substances chimiques particulières ;
- déterminer si certains groupes de la population (enfants, femmes en âge de procréer, ou autres groupes vulnérables) ont des niveaux d'exposition préoccupants ; mieux connaître les déterminants de l'exposition ;
- établir des priorités de santé publique et de recherche sur les effets sanitaires.

## Données présentées pour chaque substance chimique de l'environnement

**Après une introduction générale sur l'étude, ce rapport se présente sous forme d'une fiche par substance chimique ; celle-ci peut se lire de manière indépendante, ce qui peut amener parfois une certaine redondance de l'information d'une fiche à l'autre.**

**Une information générale est fournie pour chaque substance chimique afin de faciliter l'interprétation des niveaux de biomarqueurs.**

Une information brève est fournie pour chaque substance sur les usages courants, les sources d'exposition humaine, le passage dans l'organisme, les effets sanitaires connus chez l'homme, résultant surtout d'expositions chroniques aux niveaux relativement faibles rencontrés dans l'environnement. Des données sont présentées pour aider à l'interprétation des valeurs du biomarqueur (recommandations internationales, valeurs toxicologiques de référence...). Le texte fournit des informations afin de permettre une vue d'ensemble synthétique pour chaque substance chimique mais il n'a pas pour objectif de constituer une revue complète pour chacune d'elle. Généralement, les informations ont été obtenues à partir de documents de consensus, de revues d'agences nationales et complétées ensuite par des études scientifiques publiées obtenues par des recherches sur les bases de données bibliographiques classiques (Pubmed, Toxline...).

**Chaque fiche comprend des tableaux de statistiques descriptives des distributions des niveaux dans le sang, l'urine ou les cheveux pour chaque substance chimique. Les statistiques incluent la moyenne géométrique non ajustée, les percentiles et les intervalles de confiance.**

Les distributions des biomarqueurs sont présentées pour la population globalement, puis par sexe et par sous groupe d'âge (18-39, 40-59, 60-74 ans) (paragraphe "Concentrations du biomarqueur dans la population française") ; ce sont des distributions sur les données brutes pondérées par le plan de sondage, après redressement. Le pourcentage de valeurs quantifiées est précisé. Parfois, des distributions sont présentées également pour des sous-groupes de population selon la présence ou l'absence d'un facteur de risque connu.

Pour la population générale et pour chaque groupe de population sont présentés la taille de l'échantillon, la moyenne géométrique et des percentiles de la distribution.

Les moyennes géométriques sont calculées a) en prenant le log de chaque concentration, b) en calculant la moyenne arithmétique de ces valeurs exprimées en log, puis c) en prenant l'exponentielle de cette moyenne. Une moyenne géométrique fournit une meilleure estimation de la valeur centrale pour les données qui ont une distribution log normale, comme c'est généralement le cas des paramètres biologiques. La moyenne géométrique est moins influencée par les valeurs extrêmes que la moyenne arithmétique.

Les distributions sont représentées par les percentiles 10, 25, 50, 75, 90 et 95. Le percentile 75, par exemple, est la valeur en dessous de laquelle se trouve 75 % de la population.

Les unités de mesure sont importantes à prendre en compte ; leur correspondance est présentée dans le tableau 5.

**Correspondance d'unités de mesure**

Unité	Abréviation	Correspondance
gramme	g	
milligramme	mg	10 <sup>-3</sup> g
microgramme	µg	10 <sup>-6</sup> g
nanogramme	ng	10 <sup>-9</sup> g
picogramme	pg	10 <sup>-12</sup> g
litre	L	
décilitre	dL	10 <sup>-1</sup> L
millilitre	mL	10 <sup>-3</sup> L

Afin de tenir compte de la diurèse (la quantité d'urine éliminée) qui influe sur la quantité de polluant retrouvée dans l'urine, on rapporte habituellement le dosage du polluant en µg/L à la concentration de créatinine urinaire en g/L. L'utilisation de celle-ci, qui est un bon indicateur de la filtration rénale, conduit à exprimer finalement le résultat du dosage en microgramme de polluant par gramme de créatinine (µg/g créatinine). Ainsi, pour les substances mesurées dans l'urine, les niveaux ont été présentés de deux façons, par volume d'urine et par gramme de créatinine. Toutefois, l'excrétion urinaire de créatinine est associée à la masse musculaire ; ainsi, elle diminue avec l'âge et est plus élevée chez les hommes. Elle peut alors parfois influencer les niveaux de biomarqueurs observés.

**Des comparaisons sont faites avec des études réalisées dans d'autres populations en France et à l'étranger.**

**Le rapport présente également les facteurs qui influencent ces biomarqueurs avec des moyennes géométriques** ajustées sur divers facteurs (âge, sexe, créatinine urinaire...). Ainsi, toutes les moyennes présentées dans le paragraphe "facteurs associés aux niveaux de biomarqueurs", notamment pour la plombémie, la cadmiurie, le mercure capillaire et l'arsenicurie, sont ajustées sur les divers facteurs d'un modèle de régression multivariée et sont présentées selon certains facteurs de risque.

**Puis, des valeurs de référence pour la population française (18-74 ans) sont indiquées pour chacune des substances.**

### Interprétation des données d'exposition

La conception de l'étude permet de fournir des estimations pour la population française (chapitre 2. Sources et analyses des données). ENNS a été conçue pour fournir des estimations dans la population générale française continentale ne résidant pas en institution et âgée de 18 à 74 ans pour les adultes et de 3 à 17 ans pour les enfants (cas du mercure dans les cheveux).

Les niveaux d'une substance chimique dans le sang et l'urine résultent de la quantité de substance qui a pénétré dans l'organisme par les différentes voies d'exposition (ingestion, inhalation, ou absorption cutanée), et de la façon dont elle s'est distribuée dans les tissus de l'organisme, transformée en métabolites et éliminée de l'organisme.

La présence d'un polluant de l'environnement dans le sang ou l'urine d'une personne ne signifie pas que cette substance va provoquer un symptôme ou une maladie. Pour quelques polluants de l'environnement, comme le plomb, la recherche a apporté une bonne compréhension des risques pour la santé associés aux différents niveaux de plomb sanguin. Mais pour la plupart des substances, des recherches sont encore nécessaires pour déterminer les concentrations sanguines et/ou urinaires qui peuvent être considérées comme "sûres" et celles qui sont associées à des symptômes ou des maladies. L'interprétation des données concernant les biomarqueurs reste donc encore souvent difficile en raison de lacunes des connaissances scientifiques.

Pour plus d'informations sur l'interprétation des niveaux d'exposition aux produits chimiques environnementaux, il faut se référer à la section intitulée "3- Toxicologie et informations du risque pour la santé", qui rappelle les définitions et l'utilisation des valeurs de référence et des valeurs toxicologiques de référence (Human Biomonitoring Values (HBM) I, HBM II, indice biologique d'exposition (IBE)) et qui inclut des sites de référence Internet. Des informations complémentaires sur la toxicité de chaque polluant peuvent être recherchées dans les bases de données référencées, en utilisant le nom de l'agent ou son numéro CAS (Chemical Abstract Service, identifiant pour chaque entité chimique).

## 2. Sources et analyses des données

### 2.1 LE VOLET ENVIRONNEMENTAL DE L'ÉTUDE NATIONALE NUTRITION SANTÉ (ENNS)

#### Généralités

Le volet environnemental de l'ENNS constitue une première étape de la biosurveillance des substances chimiques de l'environnement. En effet, d'autres études sont prévues ultérieurement de façon périodique dans le cadre de la stratégie nationale de biosurveillance.

C'est une enquête transversale, réalisée auprès d'un échantillon représentatif de la population résidant en ménage ordinaire (pas en institution) en France continentale pendant la période d'inclusion. Elle a été mise en œuvre par l'InVS, en particulier par l'Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Usen, unité mixte de l'InVS, de l'Université de Paris 13 et du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam)) en collaboration avec le programme "biosurveillance" du Département santé environnement (DSE) et les programmes "maladies cardiovasculaires" et "diabète" du Département des maladies chroniques et traumatismes (DMCT) de l'InVS.

ENNS a été conduite en 2006-2007 dans le cadre des Programmes nationaux nutrition santé (PNNS), santé environnement (PNSE), maladies cardiovasculaires et diabète. Elle avait pour objectif principal de décrire les consommations alimentaires, l'état nutritionnel et l'activité physique en lien avec des données de santé dans un échantillon représentatif de 3 115 personnes adultes âgées de 18 à 74 ans et de 1 675 enfants de 3 à 17 ans révolu. Première enquête nationale incluant un volet alimentaire et un volet clinique et biologique, elle comprenait un volet environnemental dont l'objectif était de décrire l'exposition de la population à certains métaux (tels que le plomb, l'arsenic, le cadmium, ou le mercure), pesticides et PCB-NDL et d'identifier les facteurs associés.

L'objectif du volet environnemental d'ENNS était d'obtenir des données de biosurveillance représentatives de la population générale en France continentale afin :

- d'estimer la distribution de l'imprégnation de la population aux substances chimiques de l'environnement, de déterminer des valeurs de référence ("niveau bruit de fond") et d'estimer la prévalence de la population ayant des niveaux supérieurs aux seuils recommandés lorsqu'ils existent (exemple pour le plomb prévalence des plombémies  $\geq 100 \mu\text{g/L}$ ) ;
- d'identifier les facteurs associés les plus importants des concentrations observées :
  - facteurs de variation (physiologiques tels qu'âge, sexe...),
  - facteurs de risque (alimentaires, environnementaux...);
- d'identifier et quantifier des populations à risque : des groupes de population pour lesquels les niveaux observés sont particulièrement élevés compte tenu de leur sensibilité aux toxiques (personnes âgées, femmes en âge de procréer ou enceintes...);
- d'étudier l'évolution des niveaux des plombémies depuis l'enquête "Surveillance de la population française vis-à-vis du risque saturnin (1996)".

Afin de répondre aux objectifs précités, l'ENNS comprenait :

- un relevé d'informations par questionnaires (interviews en face-à-face et auto-administrés) ;
- une enquête alimentaire ;
- un examen clinique ;
- des prélèvements biologiques (sang, urines et cheveux) qui ont été recueillis pour le dosage de divers biomarqueurs environnementaux, de contaminants chimiques de l'alimentation et de l'environnement, retenus pour leur intérêt en santé publique.

Seuls les adultes ont été concernés par les prélèvements sanguins et urinaires. Les enfants ont, quant à eux, été pesés et mesurés et une mèche de leurs cheveux a été prélevée pour l'estimation de leur exposition au mercure. Ainsi, des métaux ont été dosés dans un échantillon d'environ 2 000 adultes tirés au sort (18-74 ans) ; le mercure capillaire a été dosé chez 1 364 enfants (3-17 ans) tirés au sort et dans un sous-échantillon de 365 adultes.

Les pesticides ont été dosés dans le sous-échantillon d'environ 400 adultes tirés au sort mentionné ci-dessus. Trois familles chimiques ont été retenues : les pesticides organochlorés, organophosphorés et pyrèthrinoïdes.

Les examens cliniques et prélèvements biologiques ont été réalisés soit dans un Centre d'examen de santé (CES) de l'Assurance maladie, soit à domicile lors du passage d'un infirmier mandaté par l'InVS. Des mesures anthropométriques et des échantillons de sang, d'urine et de cheveux ont été recueillis suivant des procédures standardisées. Les prélèvements biologiques ont été adressés aux différents laboratoires pour dosages. Une bibliothèque destinée à explorer les imprégnations à des polluants émergents a été constituée avec des échantillons biologiques collectés à cette fin. Ce protocole a obtenu, conformément à la réglementation, les autorisations du Comité de protection des personnes de l'Hôpital Cochin (Paris) (autorisation n° 2264), du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (autorisation n° 905481).

Le présent tome décrit les données d'imprégnation aux métaux et métalloïdes et les analyses statistiques sur les déterminants, en particulier : le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic. Il s'agit des premières données d'imprégnation à divers métaux obtenues à partir d'un échantillon représentatif de la population française.

Des informations détaillées complémentaires sur la conception et la réalisation de l'enquête ENNS ainsi qu'un rapport décrivant l'état nutritionnel sont disponibles à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.

## Recrutement

L'ENNS devait permettre de disposer d'un échantillon aléatoire de taille suffisante, dont les caractéristiques sociodémographiques principales étaient proches de celles de la population source, à savoir la population générale vivant en France continentale, et qui inclut à la fois des enfants et des adultes. *In fine*, l'étude a porté sur un échantillon représentatif de la population vivant en France continentale, de 3 à 74 ans, de nationalité française ou étrangère.

Le nombre d'individus à inclure par région et type de zone a été défini proportionnellement à la population selon les données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). La sélection des sujets a été effectuée d'après un plan de sondage à trois degrés (**annexe 1**) :

- tirage au sort des unités primaires (UP, communes ou regroupements de communes) avec une stratification régionale (huit grandes régions) et sur le type de zone (zones urbaines en trois classes selon le nombre d'habitants dans l'UP, zone rurale, Paris) ;
- tirage des foyers dans ces UP sur des bases téléphoniques (liste "blanche", liste "rouge", liste des foyers avec téléphone(s) portable(s) uniquement) ;
- tirage d'un individu au sein du foyer selon la méthode de la date anniversaire.

Des critères d'exclusion ont été définis :

- absence de compréhension et d'utilisation de la langue française ;
- communication impossible par téléphone ;
- état de santé nécessitant une nutrition artificielle ;
- déménagement prochain hors de France continentale ;
- résidents de foyers collectifs, etc.

L'inclusion des adultes et des enfants a été réalisée de façon séparée (deux bases de coordonnées). Le recrutement s'est déroulé sur une année afin de tenir compte de la saisonnalité de l'alimentation (2006-2007).

Parmi les personnes incluses contactées et éligibles au volet "alimentation", 62,3 % ont accepté de participer (59,7 % pour les adultes et 67,9 % pour les enfants). Une personne était éligible au volet "alimentation" si elle résidait en France continentale pendant la période d'étude, était âgée de 18 à 74 ans (3 à 17 ans pour les enfants), résidait dans un ménage ordinaire (pas en institution) au moins cinq jours par semaine, était joignable par téléphone, comprenait les enjeux de l'étude et pouvait répondre aux questionnaires et n'était pas alimentée de façon artificielle. Il faut savoir que 96,7 % des enfants et 77,5 % des adultes ont été pesés et mesurés et 67,5 % des adultes prélevés.

Les personnes ont été incluses dans le volet "environnement" quand elles répondaient aux critères d'inclusion/exclusion, avaient répondu aux questionnaires de l'étude (facteurs environnementaux, exposition alimentaire et questions sociodémographiques), acceptaient de participer au volet clinico-biologique et avaient effectué au moins un prélèvement biologique. La participation à ce volet était finalement de 55,3 % pour les enfants (prélèvements de cheveux) et d'environ 45 % pour les adultes (prélèvements de sang, urine et cheveux). Certaines personnes présentaient des critères d'exclusion médicale ou biologique (créatinine non comprise entre 0,3 et 3 g/L). Les biais de participation éventuels ont été pris en compte grâce à la procédure de redressement (chapitre statistique) reposant sur les données de recensement national pour l'âge, le sexe et le diplôme.

**En annexes 2 et 3** sont fournis respectivement le schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet et les schémas d'inclusion au volet environnemental d'ENNS des adultes et des enfants.

Au final, 3 115 adultes âgés de 18 à 74 ans et 1 675 enfants de 3 à 17 ans résidant dans des ménages ordinaires en France continentale ont été inclus dans le volet "alimentation" et 2 069 dans le volet clinico-biologique du volet environnemental ; dans ce dernier, seuls 1 991 adultes pour les métaux urinaires et 2 029 pour le plomb sanguin ont été inclus et 1364 enfants pour le dosage du mercure dans les cheveux.

### **Sous-échantillon d'adultes pour le mercure et les pesticides**

Un sous-échantillon d'adultes a été inclus pour mesurer le mercure dans les cheveux (n=365) et les biomarqueurs d'exposition à des pesticides (n ~ 400) ; dans ce sous-échantillon, des quantités plus importantes de sang et d'urine, ainsi qu'une mèche de cheveux ont été recueillies. Un échantillon d'environ 400 personnes avait été jugé suffisant pour évaluer comme première approche l'exposition aux pesticides, au vu des données publiées et il était adapté aux capacités analytiques disponibles.

La procédure de prélèvement étant plus complexe (prélèvements plus importants, plus variés) et l'effectif des personnes à inclure étant plus faible que celui du VCB, il a été jugé pertinent que les individus inclus dans le sous-échantillon soient explorés par un nombre limité de CES et d'infirmiers, afin notamment de garantir au personnel des CES une pratique régulière de ce protocole spécifique. Vingt-neuf CES sur les 78 qui ont participé à ENNS, ainsi que les infirmiers rattachés à ces CES ont pris en charge les personnes constituant ce sous-échantillon. Les CES (et infirmiers) ayant les effectifs de sujets prévus les plus élevés ont été sélectionnés, l'effectif de participants par super-région devant être respecté. Cet effectif pour chaque CES et chaque infirmier sélectionné a été déterminé de façon à conserver la répartition des effectifs par niveau d'urbanisation et par super-région (n=8) équivalente à la répartition des effectifs du VCB. Un pas de sondage a permis de sélectionner les identifiants du sous-échantillon parmi les identifiants du VCB. Le pas de sondage était le pourcentage (arrondi à la dizaine la plus proche) de l'effectif du sous-échantillon sur celui du VCB.

## **Questionnaires**

Des items spécifiques des substances chimiques étudiées ont été intégrés dans les questionnaires en plus des items portant sur les caractéristiques sociodémographiques, l'alimentation, l'activité physique et certains facteurs de risque de maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète, ostéoporose) et la prise de médicaments. Ils portent sur l'environnement, l'activité professionnelle, les loisirs et des comportements de vie (consommation tabagique et d'alcool).

Les consommations alimentaires ont été recueillies à l'aide de trois rappels de 24 heures repartis aléatoirement sur deux semaines (deux rappels en semaine, un le week-end). Des données complémentaires sur la fréquence de consommation de certains aliments ou groupes d'aliments ont également été recueillies à l'aide d'un questionnaire.

Dans le tableau 6 sont présentés les items les plus fréquemment utilisés dans les analyses des diverses substances.

Les activités de loisir potentiellement liées à une exposition au plomb, cadmium et pesticides ont été recueillies. Pour le plomb, elles comprenaient : chasse, tir ; artisanat et bricolage sur céramique, poterie, émaux, étain décoratif ; utilisation de peinture, vernis, encres et colorants ; fonte de soldats de plomb, vitrail ; travaux dans habitat ancien (travaux avec émissions de poussières) ; imprimerie artisanale ; soudure, découpage au chalumeau ; manipulation de métaux. Pour le cadmium, les activités de loisirs identifiées étaient la poterie et l'émaillage.

Les questions relatives aux pratiques concernant l'usage domestique des pesticides portaient sur la lutte anti-insectes dans le logement, les traitements antipoux, le traitement des animaux domestiques et les activités de jardinage.

### **Population et exposition professionnelle**

L'objectif principal de l'étude était a) d'identifier, quantifier l'exposition environnementale de la population générale (par opposition à l'exposition professionnelle) et b) de mesurer des facteurs de risques environnementaux, afin de mieux connaître le risque environnemental (c'est-à-dire non professionnel) et proposer des mesures de gestion adaptées. L'exposition professionnelle quand elle était possible devait donc être identifiée, car elle était susceptible d'interférer et de gêner l'interprétation des résultats des dosages. Par conséquent, dans la mesure du possible, les personnes exposées professionnellement aux polluants environnementaux étudiés étaient identifiées et l'analyse descriptive était réalisée avec et sans ces individus.

Les expositions professionnelles ont été recueillies dans le questionnaire environnemental (nature de la (des) profession(s), type(s) de poste, durée(s) de l'activité); c'est le cas en particulier des personnes exposées professionnellement à certains métaux pour lesquels le questionnaire avait pu être détaillé : le plomb, le cadmium, le mercure, l'arsenic. Pour les pesticides, des informations sur l'exposition professionnelles ont également été recueillies, mais sans pouvoir distinguer systématiquement, la (les) famille(s) chimique(s) de pesticides concernées. Chaque sujet s'est vu attribué un statut exposé ou non exposé professionnellement après étude de ces informations par le Dr Robert Garnier, toxicologue et médecin du travail au Centre antipoison (CAP) de Paris.

**I TABLEAU 6 I**

**Principaux facteurs étudiés dans le volet environnemental d'ENNS**

<b>Caractéristiques individuelles</b>	<b>Données de santé</b>
Date de naissance (âge)	Poids et taille (indice de masse corporelle (IMC) : poids/(taille) <sup>2</sup> )
Sexe	Ostéoporose
Statut marital	Mesure de la masse osseuse
Taille du ménage	Perte récente de poids
Profession et catégorie socioprofessionnelle (PCS)	Cheveux (type, lavage, traitement, coloration, décoloration, permanente, défrisage)
Niveau d'éducation, diplôme	Plombage (oui/non, nombre de dents)
Niveau de revenu du ménage	Soins dentaires récents sur plombage
Perception du revenu du ménage	
Pays de naissance	
Vacances au cours des 12 derniers mois (proxy du revenu du ménage)	
Statut tabagique (fumeur, ex-fumeur, non-fumeur)	
Tabagisme passif (au travail ; à la maison)	
	<b>Exposition environnementale</b>
	Activités de loisirs liées à un polluant particulier (Pb, Cd, pesticides)
	Possession d'un potager, d'un verger
	Exposition aux pesticides (potager, verger, plantes d'appartement, animaux domestiques, insectes)
	Ancienneté du logement (avant ou après 1948, voir Pb)
	Taille des communes
	Région
	<b>Exposition professionnelle</b>
	Activité professionnelle actuelle ou passée
	Type de poste
	Nature du travail
	Durée d'emploi
<b>Consommation habituelle</b>	
Fréquence de consommation alimentaire (poissons, coquillages et crustacés, abats, céréales)	
Quantité consommée en grammes ou mL par jour	
Consommation d'eau du robinet ou embouteillée	
Consommation d'eaux embouteillées riches en arsenic	

## Volet clinico-biologique

Chez les enfants, seules des mesures anthropométriques (poids et taille) ont été recueillies et complétées par le prélèvement d'une mèche de cheveux pour doser le mercure ultérieurement.

Chez les adultes, le volet clinique et biologique réalisé comprenait les mesures suivantes :

- **anthropométrie** : poids, taille (permettant de calculer l'indice de masse corporelle (IMC)), tour de taille, tour de hanches ;
- **pression artérielle** (après cinq minutes de repos sans changement de position, une série de trois mesures à une minute d'intervalle) ;
- **dosage de biomarqueurs d'exposition à des substances chimiques de l'environnement** : métaux (arsenic, cadmium, mercure, plomb, antimoine, chrome, cobalt, étain, nickel, uranium, vanadium), et sur un sous-échantillon de la population, pesticides (organochlorés : HCB, HCH, DDT, DDE, chlorophénols (4-MCP, 2,4 et 2,5-DCP, 2,4,5 et 2,4,6-TCP, PCP), organophosphorés (six métabolites), pyréthrinoides (cinq métabolites)) et 6 PCB non dioxin-like ;
- **biomarqueurs de l'état nutritionnel** : cholestérolémie (totale, HDL, et LDL calculé), triglycéridémie, hémogloblinémie, ferritinémie, glycémie, créatininémie, folates (vitamine B9), vitamine D plasmatiques, HbA1c, caroténoïdes, iodurie et transferrine.

La collecte et le traitement des prélèvements de sang, d'urine et de cheveux ont été effectués en collaboration avec les centres d'exams de santé. Ces prélèvements ont été réalisés selon des procédures standardisées.

Le prélèvement sanguin a été recueilli au domicile ou au CES auprès de personnes à jeun, dans des tubes spécial-oligo-éléments (pour la plombémie). Il a ensuite été centrifugé et aliquoté afin d'obtenir des échantillons de sang total et de sérum pour les dosages ultérieurs respectivement de la plombémie et de divers pesticides.

Le prélèvement urinaire a été réalisé sur les premières urines du matin conditionnées dans un pot de 200 mL déposé au participant de l'étude par l'enquêtrice lors de son passage à domicile.

Cet échantillon ainsi que le prélèvement sanguin ont ensuite été aliquotés et congelés dans un des laboratoires des CES avant expédition (sous carboglace) de façon centralisée à l'Usen puis dans un second temps aux laboratoires d'analyses en France, en Allemagne et au Québec. Les échantillons restants ont été stockés dans une biothèque (-80 °C).

Les prélèvements de cheveux ont été conditionnés dans des enveloppes selon un protocole précis (3 cm de la région occipitale, etc.) et stockés à température ambiante avant analyse.

Un retour d'informations des résultats de dosages individuels a été effectué concernant les biomarqueurs de polluants pour lesquels une interprétation sanitaire ou de surexposition était possible (plomb, cadmium, mercure, arsenic). Les participants ont reçu un courrier de l'InVS leur faisant part de leurs résultats de dosage. En cas de résultat de dosage dépassant certaines concentrations – valeurs toxicologiques de référence (valeur Comité scientifique européen sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement (CSTEE) de 2 µg/g de cr. pour le cadmium, valeur Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) correspondant à 2,5 µg/g chez les enfants et femmes en âge de procréer et 5 µg/g chez les autres adultes pour le mercure cheveux), seuil de gestion (de 100 µg/L pour le plomb) ou valeurs de référence statistique (en dessous de laquelle se situe 95 % de la population ; 10 µg/g cr. pour l'arsenic) – un médecin toxicologue mandaté par l'InVS a contacté ces personnes afin d'identifier ensemble les sources possibles d'exposition en vue de leur élimination et d'apporter les recommandations et informations nécessaires.

Par ailleurs, les résultats des analyses biologiques classiques obtenus à l'issue de l'examen complet au CES et des conseils diététiques personnalisés fournis par une diététicienne au regard des repères du programme national nutrition santé ont été adressés par courrier à chaque participant.

## 2.2 DOSAGES DES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

Les mesures des concentrations dans le sang, l'urine et les cheveux des biomarqueurs d'exposition présentées dans cette étude ont été effectuées dans divers laboratoires sélectionnés par appel d'offres selon un cahier des charges précis : en France, Pasteur-Cerba pour la plombémie, CHU de Grenoble pour les métaux urinaires et ChemTox à Strasbourg pour le dosage de l'arsenic inorganique et ses principaux dérivés méthylés, ainsi qu'au Canada au laboratoire de toxicologie de l'INSPQ pour le mercure dans les cheveux, et en Allemagne à l'université d'Erlangen pour les pesticides. Les laboratoires ayant réalisé ces analyses ont fait l'objet d'un contrôle important d'assurance qualité (contrôle de qualité interne, matériel de référence et certifié quand celui-ci était disponible et participation à des



contrôles externes internationaux) afin d'assurer une bonne performance des analyses en termes d'exactitude et de précision afin d'obtenir des limites de quantification (LOQ) très faibles.

Les méthodes analytiques utilisées pour mesurer les polluants environnementaux ou leurs métabolites dans le sang, l'urine et les cheveux ont été les suivantes : spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET ; plomb), spectrométrie de masse à plasma induit (ICP-MS ; métaux urinaires ; ID-ICP-MS avec dilution isotopique (mercure)) ou chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC-MS ; pesticides).

Les méthodes analytiques présentées dans le tome 1 concernent les métaux ou métalloïdes et sont détaillées ultérieurement. Celles concernant les autres biomarqueurs seront présentées dans le tome 2.

## 2.3 ANALYSES STATISTIQUES

Pour atteindre les objectifs de l'étude, différentes analyses statistiques descriptives et multivariées ont été réalisées. Tous les critères du plan d'échantillonnage complexe d'ENNS (stratification, degrés et poids d'inclusion) ont été pris en compte afin d'obtenir des estimations représentatives de la population résidant en France continentale en 2006-2007 de 18 à 74 ans pour les adultes et de 3 à 17 ans pour les enfants. Ainsi, l'analyse des données a été effectuée en tenant compte du plan d'échantillonnage.

### Plan de sondage et pondérations

La sélection des individus a été effectuée en utilisant un plan de sondage à trois degrés avec une double stratification sur la région géographique et le degré d'urbanisation selon la nomenclature de l'Insee. Au total, 32 strates ont été constituées. Le poids de sondage initial étant défini comme l'inverse de la probabilité d'inclusion. Plus la probabilité d'inclusion d'un individu est grande, moins il aura de poids et inversement.

La présence de personnes refusant de répondre (non-réponse totale) dans les enquêtes telles qu'ENNS est un problème inévitable malgré toutes les précautions que l'on peut apporter à la préparation de celle-ci. Le taux de réponse est défini comme le nombre de sujets réellement inclus au sein de la strate divisé par le nombre de sujets éligibles dans la strate. Pour corriger le biais qu'induit la non-réponse totale, qui survient lorsque le sujet ne répond à aucune des questions posées, la méthode de pondération a été utilisée. Cette technique consiste à faire augmenter le poids de sondage des individus ayant répondu pour compenser la non-réponse.

Pour que l'échantillon soit représentatif de la population française selon certains critères que l'on connaît de cette population, un redressement a été effectué en utilisant la méthode de calage sur marge (macro SAS CALMAR) (Sautory 1993). Celle-ci permet d'estimer, à partir des pondérations initiales, les nouveaux poids pour atteindre les marges cibles tout en minimisant la distance entre les poids finaux et les poids initiaux. Les variables de redressement étaient l'âge, le sexe et le diplôme. Ces pondérations redressées et tronquées aux percentiles 1 et 99 (pour limiter l'impact des poids d'inclusion extrêmes) ont été utilisées dans l'analyse. Le facteur de correction pour population finie (FPC) a été également pris en compte au moment de la déclaration du plan de sondage.

Enfin, pour vérifier la stabilité des résultats, une analyse de sensibilité a été réalisée avec les poids redressés avec et sans les poids extrêmes.

### Analyses statistiques descriptives et multivariées

Dans un premier temps, la population d'étude a été décrite dans sa globalité. L'analyse descriptive s'est intéressée aux caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques et aux facteurs d'exposition aux biomarqueurs.

L'étude préliminaire des concentrations des différents biomarqueurs (mercure, arsenic, cadmium...) a montré que leurs distributions étaient asymétriques. Une transformation logarithmique des concentrations de ces biomarqueurs a donc été utilisée.

Les distributions des concentrations biologiques des différentes substances chimiques sont décrites sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90 et 95) et de moyennes géométriques non ajustées. Nous les avons présentées dans des tableaux. La moyenne géométrique ou la médiane a été préférée à la moyenne arithmétique pour éviter l'influence des valeurs extrêmes.

Les résultats sont présentés pour la population totale, par tranche d'âge, par sexe et selon certains facteurs de risque pour certains biomarqueurs (exemple : le statut tabagique pour le cadmium). Pour le plomb et le cadmium où des

expositions professionnelles ont été identifiées, les distributions globales ont été présentées avec et sans les participants exposés professionnellement. Ces dernières ont été exclues pour la présentation des distributions en fonction de divers facteurs.

Pour tester la forme de la relation entre les concentrations des différents biomarqueurs et les variables associées continues, nous avons utilisé un modèle de régression contenant des fonctions splines.

Des facteurs de variation, de confusion et de risque ont été identifiés *a priori* pour certains biomarqueurs. Par ailleurs, plusieurs facteurs de variation, de confusion et d'exposition ont été sélectionnés pour la modélisation. L'identification de ces facteurs a été réalisée en utilisant la procédure qui a été utilisée dans une étude de l'université du Michigan [Garabrant 2008].

Le modèle final, pour chaque biomarqueur, a été construit de la façon suivante :

- répartir l'ensemble des variables sur n groupes homogènes. Dans chaque groupe, nous avons ajusté les concentrations du biomarqueur sur l'ensemble des variables du groupe en forçant les facteurs déjà identifiés (facteurs jugés pertinents au vue de la littérature) ;
- dans chaque groupe des variables ont été retenues. Ces dernières ont été mises dans un même modèle. Les variables dont le p (signification dans le modèle) était  $\leq 0,10$  ont été sélectionnées ;
- l'avant-dernière étape de cette procédure a consisté à introduire les variables éliminées lors des précédentes étapes une à une dans le modèle final pour confirmer leur exclusion du modèle final ;
- la dernière étape a consisté à intégrer l'ensemble des variables sélectionnées dans les étapes précédentes. Les variables dont le p était  $\leq 0,05$  ont été conservées.

Les moyennes géométriques ajustées avec leur intervalle de confiance à 95 % sont présentées pour les variables de risque et pour certains facteurs de variation (sexe et classe d'âge). Les moyennes ajustées pour une variable donnée sont les valeurs prédites issues du modèle de régression calculées avec ajustement sur les autres variables présentes dans le modèle.

La contribution d'une variable retenue dans le modèle (ou du groupe de variable) est également calculée, elle correspond à la différence entre le  $R^2$  ajusté du modèle complet et le  $R^2$  ajusté du modèle sans la variable (ou le groupe de variables)

La colinéarité des facteurs inclus dans le modèle a été examinée par l'étude de la matrice de corrélation entre les coefficients de régression.

Pour étudier la robustesse des résultats, en particulier l'effet des valeurs extrêmes pour certaines variables de risque et de variation, une analyse de sensibilité a été effectuée en excluant de l'analyse les individus ayant des valeurs extrêmes ( $>99^{\text{e}}$  percentile ou  $<1^{\text{er}}$  percentile) pour la variable concernée.

## Traitement des données censurées à gauche

La limite de détection (LOD) est la plus petite concentration détectable dans l'échantillon. La limite de quantification (LOQ) correspond à la plus petite concentration qui peut être déterminée avec un niveau acceptable de fidélité, de justesse, et donc d'incertitude associée au résultat à un niveau de confiance fixé. Des résultats de dosage inférieurs à la LOD ou la LOQ peuvent parfois être obtenus. La proportion des valeurs non détectées ou non quantifiées peut être élevée, et atteindre plus de 50 % pour certaines des substances étudiées (pesticides).

Pour traiter ce type de données, quand le pourcentage de ces valeurs était faible ( $\leq 5$  % dans cette étude), la méthode de substitution a été utilisée. En revanche, lorsque la proportion de ces valeurs censurées était élevée, nous avons choisi d'utiliser la méthode d'imputation multiple [Lubin 2004]. Cette méthode a l'avantage de prendre en compte l'incertitude liée aux données imputées. Elle a été utilisée pour l'ensemble des substances chimiques analysées sauf pour le plomb, l'arsenic, le mercure et le cadmium pour lesquels le pourcentage de données censurées était faible ( $\leq 5$  %). Pour ces derniers, les valeurs non quantifiées ont donc été substituées par  $LOD/2$  pour les valeurs inférieures à la LOD et par  $(LOD+LOQ)/2$  pour les valeurs entre la LOD et la LOQ.

La méthode d'imputation multiple consiste à remplacer chaque donnée manquante par M valeurs plausibles estimées à partir de celles des répondants. Elle a été utilisée pour l'ensemble des substances chimiques analysées dont la proportion des données censurées était supérieure à 5 %. Elle consiste à générer M (=10) bases de données complètes, en utilisant un modèle d'imputation permettant ainsi de prendre en compte l'incertitude concernant les données censurées [Lubin 2004]. Chaque base de données complète est analysée séparément par des méthodes standards (un modèle de régression classique pour données complètes) et fournit M estimateurs du paramètre d'intérêt (moyenne géométrique, percentiles...) et de sa variance, qui sont ensuite combinées en utilisant la méthode de Rubin [Rubin 1976]. L'estimateur combiné du paramètre d'intérêt est obtenu par la moyenne des M estimateurs. La variance combinée de cet estimateur est calculée en prenant en compte la variance inter- et intra-imputation.

## Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les substances chimiques mesurées dans l'urine (arsenic, cadmium, pesticides urinaires), des tableaux séparés ont été présentés pour la concentration chimique exprimée par volume d'urine et la concentration chimique exprimée par gramme de créatinine urinaire.

Différentes méthodes d'ajustement existent afin de tenir compte du degré de dilution urinaire. La méthode la plus courante consiste à ajuster la concentration de biomarqueur (arsenic, cadmium...) sur la concentration urinaire de créatinine. Les concentrations ont ensuite été transformées en données logarithmiques afin d'obtenir une distribution normale. Plusieurs études ont cependant mis en évidence des variabilités inter et intra-individuelles de la créatinine pouvant donner lieu à des erreurs d'interprétation des résultats, conduisant ainsi pour les individus ayant des niveaux faibles de créatinine à des niveaux faussement élevés des concentrations urinaires de biomarqueur ajustées sur la créatinine.

La créatinine étant liée à différents facteurs, si l'on utilise un modèle de régression avec pour variable de réponse la concentration du biomarqueur (arsenic, cadmium...) divisée par la créatinine, une variable indépendante significative du modèle peut être reliée à la créatinine et non à la concentration du biomarqueur. Pour traiter ce problème, nous avons adopté la solution proposée par Barr *et al.* [Barr 2005] qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle. La créatinine est introduite dans le modèle après transformation logarithmique.

Pour des raisons de comparabilité avec d'autres études, les calculs des moyennes géométriques ajustées ont été effectués en  $\mu\text{g/g}$  de créatinine.

## Logiciels utilisés

L'analyse des données a été complexe du fait de la nécessité de tenir compte du plan de sondage et de la présence de données censurées ; elle a utilisé les logiciels SAS<sup>®</sup> et R<sup>®</sup>. La version 9.1 de SAS<sup>®</sup> propose plusieurs procédures, permettant d'analyser les données provenant d'échantillons d'enquêtes complexes (procédures SURVEYREG par exemple). Elle propose également une procédure pour traiter les données censurées (procédure LIFEREG : utilisée lors de l'imputation). Il n'y a cependant aucune procédure dans SAS<sup>®</sup> qui traite des données censurées provenant d'un plan de sondage complexe. Le logiciel R<sup>®</sup> possède un package (SURVEY), qui permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe, mais ne traite pas les valeurs censurées.

### 3. Toxicologie et informations du risque pour la santé

La présence de substances chimiques dans l'organisme traduit le contact avec ces substances *via* l'ingestion, l'inhalation ou l'exposition cutanée ; les biomarqueurs permettent ainsi d'évaluer l'exposition interne (ou dose interne) correspondant à la quantité de toxique absorbée par l'organisme. Cela conduit tout naturellement à se poser deux questions clés dans l'interprétation des résultats de biosurveillance [NRC 2006] :

- les résultats de biosurveillance, les niveaux de biomarqueurs se situent-ils dans les valeurs habituelles de la population générale non exposée professionnellement ? Dit simplement : "Est-ce beaucoup ?" ;
- les résultats indiquent-ils un risque pour la santé ?

D'autres questions pertinentes, mais qui ne sont pas détaillées dans ce chapitre, peuvent porter sur la manière dont l'exposition a eu lieu (déterminants de l'exposition) et les moyens disponibles pour réduire cette exposition.

L'interprétation des résultats de biosurveillance dépend des informations disponibles concernant l'exposition et la toxicocinétique des substances chimiques étudiées, leur toxicité (les effets attendus) et les relations dose-effet. L'absence de données ou des informations limitées sur les effets et les relations dose-effet et/ou dose-réponse limitent l'interprétation en termes de risque, alors que l'absence d'information sur l'exposition (ses sources et l'importance de chacune d'entre elles) ne permet pas de déterminer ce qui a conduit aux concentrations de biomarqueurs observées et de proposer des mesures correctives adaptées. Selon la cinétique du biomarqueur dans l'échantillon analysé (sang, sérum ou urine), la concentration mesurée peut informer sur la quantité de substance récemment absorbée et/ou sur la dose accumulée dans l'organisme, ou sur la fraction de dose biologiquement active (responsable des effets).

Par conséquent, il existe deux façons principales d'interpréter les résultats de biosurveillance, selon une approche descriptive et selon une approche basée sur les risques pour la santé.

#### 3.1 APPROCHE DESCRIPTIVE : VALEUR DE RÉFÉRENCE

##### Définition et utilisation

Le premier niveau d'analyse est purement descriptif et ne repose pas sur des considérations sanitaires. Il est basé sur une présentation statistique des données de distribution du biomarqueur, avec la moyenne et les percentiles dans la population. Il permet, à partir de la concentration biologique d'une substance chimique (ou de son métabolite) dans une population de référence, d'établir une comparaison avec un groupe d'individus ou un individu et de déterminer si leur exposition est anormalement élevée. Il peut alors être utile de décrire les caractéristiques des groupes ou individus ayant les niveaux d'exposition les plus élevés ou les plus bas.

À partir d'une population de référence, on peut fournir différents types d'éléments de comparaison :

- la distribution complète du biomarqueur (avec la moyenne et plusieurs percentiles) ;
- une valeur de référence, qui indique la valeur de concentration biologique d'une substance chimique (ou de son métabolite) en dessous de laquelle se situe la plus grande partie de la population étudiée. Elle traduit l'existence ou non d'une surexposition.

La valeur de référence la plus couramment utilisée est celle qui correspond à la valeur du biomarqueur au 95<sup>e</sup> percentile ou à son arrondi, c'est-à-dire la concentration de biomarqueur en dessous de laquelle se retrouve environ 95 % de la population. Ainsi, la Commission allemande de biosurveillance définit la valeur de référence [Ewers 1999, Wilhelm 2003, 2004] à partir :

- d'une part, d'un jugement d'expert qui évalue, s'il y a lieu ou non, de fournir pour un même biomarqueur, différentes valeurs de référence par sous-groupes de population, selon l'influence de certains facteurs (comme l'âge, le sexe) ;
- et d'autre part, dans chacun des groupes pertinents, de la valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du 95<sup>e</sup> percentile.

C'est également la définition qui a été retenue dans ce rapport pour le choix des valeurs de référence françaises. Néanmoins, un autre choix que le 95<sup>e</sup> percentile peut parfois être envisagé selon les circonstances, les caractéristiques de la population de référence, la distribution des résultats ou des objectifs de l'étude. Ainsi, par exemple, en Belgique flamande, à partir de l'étude FLESH dont la population de référence avait un effectif réduit et était composée d'adultes relativement âgés, le 90<sup>e</sup> percentile a été retenu. Il convient de souligner que le seuil du 95<sup>e</sup> percentile ne représente

pas une ligne de fracture entre les personnes qui présenteraient une exposition normale et les autres très exposées ; c'est plutôt une valeur guide qui doit permettre d'attirer l'attention sur l'exposition, ses sources et ses possibles risques sur la santé.

Les distributions et valeurs de référence sont établies à un moment particulier. Or, l'exposition de la population peut changer au cours du temps, par exemple suite à un changement de la réglementation. Il est alors important de pouvoir mettre à jour ces valeurs de référence par la mise en œuvre de nouvelles études.

## Comparaison à d'autres études en population

Lorsqu'on souhaite comparer les niveaux de biomarqueurs de deux populations en termes d'exposition environnementale, idéalement, ces populations devraient être semblables pour les caractéristiques d'âge, de sexe et si possible, pour les facteurs sociodémographiques. La définition, les caractéristiques et l'obtention de la population de référence sont donc des points particulièrement importants. Il est souhaitable qu'elle soit obtenue à partir d'un échantillon tiré au sort dans la population générale selon un protocole rigoureux. La valeur de référence peut être obtenue à partir d'études dans une population de référence, qui peut être représentative de la totalité ou de sous-groupes spécifiques de la population.

La comparaison directe des résultats de biosurveillance obtenus en France avec ceux obtenus dans d'autres pays peut s'avérer parfois difficile en raison du nombre limité d'études réalisées à grande échelle, dans des groupes d'individus représentatifs de la population générale et/ou de l'ancienneté de la période de collecte des échantillons et de dosage.

La connaissance des niveaux de référence de biomarqueurs d'exposition reste encore limitée, bien que de nombreux progrès aient été faits ces dernières années : les populations de référence semblent mieux rendre compte aujourd'hui de la réalité des pays, alors qu'elles étaient auparavant souvent de tailles assez réduites et constituées d'individus qui n'étaient pas représentatifs de l'ensemble de la population nationale.

Au début des années 1990, le projet TRACY a eu pour objectif de développer des critères pour la définition de valeurs de référence pour les éléments traces, éléments en faible quantité dans les sols, les plantes, les animaux et l'Homme [Vesterberg 1988, 1993]. En Europe, le projet EURO TERVIHT (Trace Element Reference Values in Human Tissues) avait pour but d'établir et comparer les valeurs de référence d'éléments traces dans des populations de différents pays de l'Union européenne, parfois de taille restreinte [Minoia 1990].

Aujourd'hui, les études américaines National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), allemandes German Environmental Survey (GerES) et canadienne ECMS fournissent de bons éléments de comparaison pour toute nouvelle étude nationale :

- aux États-Unis, des distributions des concentrations de référence sont régulièrement fournies pour un certain nombre de substances (métaux, polluants organiques persistants...) ou leurs métabolites, dans le cadre des études NHANES conduites par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NHANES est un programme américain conçu au début des années 1960 pour évaluer périodiquement la santé, le statut nutritionnel et l'exposition à divers polluants des adultes et des enfants américains, les trois dernières vagues de collecte de données ayant eu lieu en 1999-2000, 2001-2002, 2003-2004 [CDC 2009] ;
- en Allemagne, l'étude GerES, qui a été mise en place en 1985 selon le même principe que NHANES, permet également de fournir des distributions et des valeurs de référence concernant l'exposition de la population allemande à divers polluants de l'environnement. Réalisée par l'Agence fédérale allemande de l'environnement (Umweltbundesamt, UBA) sur un échantillon représentatif de la population allemande et à intervalles réguliers, elle a pour objectif d'analyser et de documenter la distribution et les déterminants de l'exposition de la population allemande aux polluants de l'environnement et leurs effets sur la santé. Les phases I et IIa ont pris place en Allemagne de l'Ouest, respectivement en 1985-86 et 1990-91. La phase IIb, qui a inclus des enfants, s'est déroulée en Allemagne de l'Est en 1991-1992. En 1998, la GerES III a concerné les adultes des deux Allemagnes et, en 2003-2004, la GerES IV a porté sur les enfants [Becker 2003, 2008, Krause 1996] ;
- au Canada, l'étude récente ECMS (Enquête canadienne sur les mesures de la santé) réalisée par Statistique Canada présente les données de référence nationale sur les concentrations de différentes substances chimiques de l'environnement mesurées chez les Canadiens. La collecte des données a été réalisée entre mars 2007 et février 2009 auprès de quelque 5 600 Canadiens âgés de 6 à 79 ans, dans 15 sites répartis dans tout le Canada [Santé Canada 2010].

Il existe d'autres initiatives étrangères intéressantes pour disposer de valeurs de référence. C'est le cas par exemple en Flandre belge, avec un programme de biosurveillance sur cinq ans initié en 2002 couvrant à la fois 5 % du territoire et de la population mais sur des classes d'âge limitées ([www.milieu-en-gezondheid.be](http://www.milieu-en-gezondheid.be)) ou en République tchèque où la biosurveillance est associée à des études environnementales, sanitaires et alimentaires [NIPH 2006, 2009].

## Comparaison à la population exposée professionnellement

On peut être parfois amené à comparer des valeurs de référence de biomarqueurs obtenues en population générale à celles établies dans le milieu professionnel. De fait, les valeurs de référence des biomarqueurs dans le milieu du travail, tels que les BEI aux États-Unis, les BAT en Allemagne ou les VLB en France (glossaire, annexe 7) fournissent un repère qui permet de situer le niveau d'exposition observé en population générale et vérifier s'il se situe à des niveaux qui sont déjà considérés comme élevés pour des travailleurs. Néanmoins, cette comparaison doit être faite avec prudence dans la mesure où ces valeurs ne sont pas appropriées pour la population générale ; elles correspondent à des conditions, des voies d'exposition (le plus souvent inhalation, contact cutané) et des durées d'exposition différentes.

En milieu de travail, on dispose de valeurs limites d'exposition professionnelle pour l'exposition externe (VLEP) et pour certains biomarqueurs d'exposition (valeurs limites biologiques : VLB). Ces valeurs de référence sont intermédiaires entre un statut purement descriptif de l'exposition et la traduction sanitaire de l'exposition. Ainsi, pour les effets à seuil (qui n'apparaissent qu'au-delà d'un certain niveau d'exposition), les VLEP et les VLB ne sont pas des seuils au-dessous desquels aucun effet n'est attendu, mais des niveaux d'exposition correspondant à des effets considérés comme acceptables pour les travailleurs exposés ; à titre d'exemple, les VLEP des agents irritants ne sont pas des niveaux d'exposition prévenant tout effet irritant, mais considérés comme acceptable pour un travailleur en bonne santé. Le risque considéré comme acceptable pour les travailleurs est généralement bien plus élevé que celui retenu pour la population générale ; à titre d'exemple, chez les travailleurs exposés, la concentration de cadmium urinaire doit être maintenue en deçà de 5 µg/g de créatinine (correspondant à une dose interne du métal pour laquelle le risque d'atteinte rénale est d'environ 30 %), alors que le seuil proposé par le CSTE (experts européens) pour la population générale est de 2 µg/g créatinine. L'association américaine des hygiénistes industriels (ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists) indique clairement que les valeurs qu'elle propose sont pour des personnes exposées professionnellement, généralement *via* une exposition aérienne, pendant une durée d'exposition particulière (huit heures par jour et cinq jours par semaine, pendant au plus une carrière professionnelle, soit 40 à 50 ans) et qu'il n'est pas approprié de les appliquer à la population générale.

L'Union européenne a fixé des valeurs limites d'exposition professionnelle pour un temps d'exposition professionnelle donné.

En France, différentes VLB ont été élaborées de 1993 à 1997 par le groupe scientifique pour la surveillance des atmosphères de travail (G2SAT), à partir des valeurs publiées par l'ACGIH, la DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, institut allemand de recherche équivalent du CNRS), ou à partir d'expériences françaises. Après une interruption d'une dizaine d'années, cette tâche d'élaboration de VLB a été reprise, à partir de 2007 par un Comité d'experts spécialisé de l'Afsset (aujourd'hui l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)). Ces données, quand elles sont disponibles, sont fournies à titre d'information dans le paragraphe "interprétation du biomarqueur".

Un glossaire des valeurs de référence existant dans le milieu du travail dans le cadre français et international est présenté en annexe 7.

### 3.2 APPROCHE BASÉE SUR LE RISQUE POUR LA SANTÉ

Pour la population générale, après l'approche purement statistique de l'exposition, le deuxième niveau d'analyse porte sur le risque sanitaire correspondant au niveau du biomarqueur observé. La présence dans l'organisme d'une substance chimique de l'environnement ou de son (ses) métabolite(s) en concentration(s) mesurable(s) dans le sang, l'urine ou une autre matrice biologique n'implique pas nécessairement qu'il y a un risque pour la santé.

Les progrès réalisés au niveau des méthodes analytiques permettent de mesurer des concentrations biologiques de plus en plus faibles des substances chimiques de l'environnement dans les liquides biologiques et les tissus humains.

L'interprétation sanitaire des données de biosurveillance reste difficile en raison de lacunes et d'incertitudes scientifiques. L'approche basée sur les risques sanitaires doit être régulièrement mise à jour, en fonction des nouvelles connaissances toxicologiques et épidémiologiques.

Déterminer quelle concentration biologique d'une substance est sûre d'un point de vue sanitaire et à partir de quel niveau elle peut être considérée comme préoccupante repose sur la caractérisation des relations entre les concentrations du biomarqueur dans le milieu choisi et les effets, à défaut sur la connaissance des relations entre l'exposition externe et d'une part les effets, d'autre part les variations du biomarqueur ; ces observations se font à partir d'études toxicologiques chez l'homme ou l'animal, d'études épidémiologiques en population générale ou

professionnellement exposée. Elles doivent aussi prendre en compte d'autres facteurs comme la durée d'exposition, l'intensité des pics d'exposition et leur fréquence, l'exposition cumulée...

Idéalement, les concentrations de biomarqueurs qui traduisent un niveau de risque pour la santé sont établies à la suite d'un nombre importants d'études sanitaires basées sur la mesure directe de la substance chimique dans un milieu biologique spécifique (par exemple, sang ou urine). Or, ces relations entre le niveau de biomarqueur et l'effet sanitaire sont encore mal connues pour la plupart des substances chimiques et nécessitent des recherches complémentaires ; de telles relations existent néanmoins pour quelques polluants comme le plomb sanguin ou le cadmium urinaire.

En l'absence de ces données pour la majorité des substances, les alternatives pour l'interprétation du risque sanitaire des niveaux de biomarqueurs sont alors :

- soit, d'utiliser les évaluations de risque classiques disponibles et d'exprimer ainsi les résultats de biosurveillance dans un contexte de risque. Cette approche combine les données de toxicologie animale avec l'évaluation des expositions chez l'homme. Cependant, pour certaines substances, l'évaluation de l'exposition ou des risques n'a pu être obtenue avec les méthodes traditionnelles ; dans ce cas, la meilleure information sur l'exposition demeure les données de biosurveillance ;
- soit, d'évaluer si les concentrations de biomarqueurs sont compatibles avec des valeurs de référence existantes (RfD ou RfC pour les effets à seuil) en ayant recours à des modèles pharmacocinétiques.

Ainsi, il est possible d'utiliser différentes sources de données, quand elles sont disponibles, basées sur ces différentes approches :

- les valeurs seuils internationales, établies par des organisations internationales ;
- les valeurs HBM, développées par la Commission allemande de biosurveillance ;
- et les valeurs de biomonitoring équivalents (BE).

## Valeurs seuils internationales

Malgré les écueils et les limites décrits ci-dessus, il existe néanmoins quelques valeurs seuils proposées pour les biomarqueurs par des instances internationales, comme l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou les Nations unies, notamment dans le cadre du programme IPCS (International Programme on Chemical Safety), ou le comité mixte Food and Agriculture Organization (FAO)/OMS d'experts des additifs alimentaires, appelé JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Le choix de ces valeurs repose sur les résultats de la recherche scientifique et le jugement d'experts à partir des connaissances toxicologiques et épidémiologiques. Ainsi, par exemple, le groupe d'experts scientifiques de la Commission européenne (CSTEE) a proposé une valeur seuil de 2 µg/g de créatinine pour le cadmium urinaire en deçà de laquelle la concentration urinaire de cadmium doit être maintenue pour protéger la fonction rénale.

## HBM

Par ailleurs, en Allemagne, la Commission nationale de biosurveillance qui réunit divers experts, a proposé des valeurs seuils appliquées à la biosurveillance, dénommées HBM-I et HBM-II (Human Biomonitoring Values) pour un certain nombre de substances chimiques, comme le cadmium, le mercure, le pentachlorophénol dans le sang et l'urine ainsi que certains métabolites urinaires des phtalates (annexe 4).

### HBM-I

La valeur HBM-I représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition en dessous de laquelle (selon la connaissance du moment) il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations de biomarqueur comprises entre les valeurs d'HBM-I et d'HBM-II, le résultat du dosage doit être vérifié. S'il est confirmé, une démarche doit être entreprise pour identifier les sources potentielles d'exposition. L'exposition à la nuisance chimique correspondante devrait être éliminée ou réduite. La valeur HBM-I doit être considérée ainsi comme une valeur de vérification, de contrôle.

### HBM-II

La valeur HBM-II représente la concentration d'un biomarqueur d'exposition au-dessus de laquelle (selon les connaissances) il y a un risque accru d'effets défavorables sur la santé chez les individus sensibles de la population générale et, par conséquent, un besoin aigu de mesures de réduction d'exposition et le recours à des soins ou conseils sanitaires. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un niveau d'intervention ou d'action.

## Biomonitoring Equivalents (BE)

La valeur de biomonitoring équivalent (BE) est définie par la concentration d'un biomarqueur d'exposition qui est en accord avec la valeur guide sanitaire établie. Elle est obtenue à partir de modèles pharmacocinétiques ; la concentration du biomarqueur (dans le sang, l'urine ou autre matrice biologique) est convertie en dose externe absorbée de la substance chimique (en g/jour par exemple) et comparée avec les valeurs guides sanitaires existantes établies en fonction de l'exposition (RfC (dose de référence par inhalation), RfD (dose de référence par ingestion), MRL (exposition quotidienne pour un niveau de risque minimum), DJT (dose journalière tolérable par ingestion)).

Des guides sur l'établissement et la communication des BE ont été publiés récemment [Hays 2007, 2008, 2009 ; Lakind 2008].

### 3.3 INFORMATIONS DISPONIBLES SUR INTERNET

Quelques informations sur les liens Internet disponibles sont fournies ci-dessous. L'InVS n'est pas responsable du contenu des pages Web d'une organisation particulière trouvée dans ces liens. Pour des informations sur la toxicologie et des risques pour la santé, voir les sites suivants :

#### États-Unis

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Toxicological Profiles and ToxFAQs:  
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp> ; <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/index.asp>
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Occupational Health and Safety Guidelines for Chemical Hazards: <http://www.cdc.gov/niosh/81-123.html>
- NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards:  
<http://www.cdc.gov/niosh/az/a.html>
- Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS):  
<http://www.cdc.gov/niosh/rtecs>
- National Center for Health Statistics:  
<http://www.cdc.gov/nchs>
- National Health and Nutrition Examination Survey:  
<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
- National Research Council (NRC):  
<http://sites.nationalacademies.org/NRC/index.htm>

#### Canada

- Santé Canada :  
<http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php>

#### Allemagne

- Institut fédéral allemand de l'environnement, Umweltbundesamt (UBA) :  
<http://www.umweltbundesamt.de/>

#### France

- Institut de veille sanitaire et dossier thématique Biosurveillance (InVS) :  
<http://www.invs.sante.fr/>
- Furetox (faciliter l'usage des ressources toxicologiques) :  
<http://www.furetox.fr/>



- Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et la prévention des maladies professionnelles (INRS) :  
[http://www.inrs.fr/hm/biotox\\_guide\\_biotoxicologique\\_pour\\_medecins.html](http://www.inrs.fr/hm/biotox_guide_biotoxicologique_pour_medecins.html)  
[http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ED+791/\\$File/ed791.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ED+791/$File/ed791.pdf)
- Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses) :  
[http://www.afsset.fr/index\\_2010.php](http://www.afsset.fr/index_2010.php)

## Europe-OMS

- Agence européenne des produits chimiques (European chemicals agency, ECHA) :  
[http://echa.europa.eu/home\\_fr.asp](http://echa.europa.eu/home_fr.asp)
- Autorité européenne de sécurité des aliments (European food safety authority, EFSA) :  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/>
- Consortium to perform human biomonitoring on a European scale (Cophes):  
<http://www.eu-hbm.info/>
- International Programme on Chemical Safety (IPCS):  
<http://www.who.int/pcs>
- Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) :  
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/index.html>

## 3.4 BIBLIOGRAPHIE

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents comme celles de l'ATSDR ou de l'OMS (IPCS). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs du rapport.

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Documentation of the Biological Exposure Indices. 7<sup>th</sup> ed., Cincinnati (OH): ACGIH Worldwide; 2001.

ACGIH. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati (OH): ACGIH Worldwide; 2004.

Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the US population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect* 2005;113(2):192-200.

Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:15-24.

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin: UBA; rapport 2008. 85 p.

Brondeau MT, Schneider O. Indicateurs biologiques d'exposition. Principes de base et valeurs-guides utilisables en France. *Hygiène et sécurité du travail*. 1997; ND 2065. 8 p.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC; 2009. 520 p.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Commission for the Investigation of Health Hazard of Chemical Compounds in the Work Area. Report N 36, List of MAK and values. Weinheim Germany: Wiley VCH; 2000.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) – Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Report no 38, List of MAK and BAT Values. Weinheim, Germany: Wiley VCH; 2002.

Ewers U, Krause C, Schulz C, Wilhelm M. Reference values and human biological monitoring values for environmental toxins. Report on the work and recommendations of the Commission on Human Biological Monitoring of the German Federal Environmental Agency. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:255-60.

Garabrant D. Factors that predict serum dioxin concentrations in Michigan, USA. University of Michigan. Oral communication, Dioxin congress. Tokyo. September 3, 2007. Available on:

[http://www.sph.umich.edu/dioxin/PDF/Tokyo/Dioxin%202007%20Factors%20that%20predict%20serum%20dioxins-Garabrant%20v5\\_no%20balloons.pdf](http://www.sph.umich.edu/dioxin/PDF/Tokyo/Dioxin%202007%20Factors%20that%20predict%20serum%20dioxins-Garabrant%20v5_no%20balloons.pdf)

Hays SM, Becker RA, Leung HW, Aylward LL, Pyatt DW. Biomonitoring equivalents: A screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2007;47:96-109.

Hays SM, Aylward LL, Lakind JS. Introduction to biomonitoring equivalents pilot projects.: development of guidelines for the derivation and communication biomonitoring equivalents. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2008;51:S1-S2.

Hays SM, Aylward LL. Using biomonitoring equivalents to interpret human biomonitoring data in a public health risk context. *J Applied Toxicol* 2009;29(4):275-88.

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires – Direction risques biologiques, environnementaux et occupationnels; 2004. 24 p.

Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C. Umwelt survey 1990/92. Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring. Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. WaBoLu Hefte 1/96, Berlin: UBA, (Umweltbundesamt); 1996. 482 p.

Lakind JS, Aylward LL, Brunk C, DiZio S, Dourson M, Goldstein DA, Kilpatrick ME, Krewski D, Bartels MJ, Barton HA, Boogaard PJ, Lipscomb J, Krishnan K, Nordberg M, Okino M, Tan YM, Viau C, Yager JW, Hays SM. Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents: Report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2008;51:S16-S26.

Lauwerys R.R. and Hoet P. Industrial Chemical Exposure. 3<sup>rd</sup> Edition, London: Lewis; 2001.

Lubin JH, Colt JS, Camann D, Davis S, Cerhan JR, Severson RK, Bernstein L, Hartge P. Epidemiologic Evaluation of Measurement Data in the Presence of Detection Limits. *Environ Health Persp* 2004;112(17):1691-6.

NIPH (National Institute of Public Health). Environmental Health monitoring system in the Czech Republic. Summary Report - 2005. Prague: NIPH, 1<sup>st</sup> ed.; 2006. 126 p.

NIPH (National Institute of Public Health). Environmental Health monitoring system in the Czech Republic. Summary Report 2009. Prague: NIPH, 2<sup>nd</sup> ed.; 2010. 94 p.

Available on: [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna\\_zprava/Szu\\_10.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/Szu_10.pdf)

NRC (National Research Council of the national academies). Human biomonitoring for environmental chemicals. Washington DC: NRC; 2006. 291 p.

Pillière F, Conso F. BIOTOX – Guide biotoxicologique pour les médecins du travail – Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels. Paris, France: INRS (Institut national de recherche et sécurité); 2007.

Poulsen OM, Holst E, Christensen JM. Calculation and application of confidence and tolerance intervals of biological reference values (Technical Report). A supplement to the approved IFCC recommendation (1987) on the theory of reference values. IUPAC (International Union of Pure Applied Chemistry), Clinical Chemistry Division, Commission on Toxicology; 1993.

Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika* 1976;63:581-92.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 2010. 300 p. Disponible sur : [www.statcan.gc.ca/concepts/hs-es/measurements-measures-fra.htm](http://www.statcan.gc.ca/concepts/hs-es/measurements-measures-fra.htm)

Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values (IFCC). *J Clin Chem Biochem* 1987;25:645-56.

Solberg HE. A guide to IFCC recommendations on reference values. *J Intern Fed Clin Chem* 1993;5:160-4.

UCL (Université catholique de Louvain). Monitoring biologique de l'exposition aux substances chimiques, Liste des analyses réalisées par le laboratoire. Cliniques universitaires St Luc, Département de Biologie Clinique, Unité de toxicologie industrielle et environnementale; 2003. Disponible sur : <http://www.md.ucl.ac.be/toxi/table.htm>.

Usen (Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle). Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) – Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers; 2007. 74 p. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr>

Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. revised and new reference values for some persistent organic pollutants (POPs) in blood for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:223-9.

Wilhelm M, Ewers U, Schulz C. revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2004;207:69-73.

## II. Métaux et métalloïdes

Ce chapitre porte plus spécifiquement sur les métaux et métalloïdes. Il décrit dans un premier temps les méthodes de dosage des biomarqueurs, puis la population d'étude et présente finalement les résultats par élément chimique.

### 1. DOSAGES DES BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

Les méthodes analytiques concernant les métaux et métalloïdes sont résumées dans le tableau 7, puis détaillées ci-après.

TABLEAU 7 I

**Méthode, matrice et limites de détection et de quantification des différents métaux ou métalloïdes – ENNS 2006-2007**

Substance	Symbole	Matrice	Méthode	LOD (µg/L)	LOQ (µg/L)
Antimoine	Sb	Urine	ICP-MS	0,003	0,009
Arsenic total	As	Urine	ICP-MS	0,020	0,060
Asi + MMA+ DMA <sup>a</sup>	As	Urine	ID-ICP-MS	0,5	0,75
Cadmium	Cd	Urine	ICP-MS	0,004	0,013
Chrome	Cr	Urine	ICP-MS	0,006	0,018
Cobalt	Co	Urine	ICP-MS	0,001	0,004
Étain	Sn	Urine	ICP-MS	0,017	0,050
Mercure <sup>b</sup>	Hg	Cheveux	ID-ICP-MS	0,01 µg/g	0,03 µg/g
Nickel	Ni	Urine	ICP-MS	0,043	0,129
Plomb	Pb	Sang	SAA-ET	2	10
Uranium	U	Urine	ICP-MS	0,0004	0,0012
Vanadium	V	Urine	ICP-MS	0,012	0,041

<sup>a</sup> Arsenic inorganique et les dérivés méthylés ; <sup>b</sup> Mercure total en µg/g de cheveux ; LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification.

### Plombémie

Pour l'analyse du plomb, un échantillon de 2 mL de sang total a été recueilli dans un tube hépariné spécial oligo-éléments, puis aliquoté et conservé à -20 °C jusqu'à l'analyse. Le dosage de la plombémie a été effectué au laboratoire de Pasteur-Cerba par spectrométrie d'absorption atomique électrothermique avec une correction des interférences par effet Zeeman.

L'analyse par la méthode d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) a été effectuée sur un appareil Perkin Elmer AA600. Le pré-traitement a consisté à diluer 10 fois 100 µL de sang dans un diluant contenant un modificateur de matrice (dihydrogenophosphate d'ammonium 2500 ppm - 0,25 % Triton X) pour hémolyser les globules rouges et améliorer l'efficacité de l'atomisation. La gamme de calibration (2,5 - 10 - 20 - 40 et 60 µg/L) a été effectuée dans du sang total ne contenant pas de plomb. Les conditions techniques étaient : longueur d'onde 283,3 nm, correction des interférences par effet Zeeman, conditions de température (°C), montée en température (sec) et palier (sec) : 80/10/10, 130/5/25, 200/5/10, 750/5/25, 1800/0/4 et 2400/2/3.

La LOD était de 2 µg/L. Les LOQ, obtenues d'une part par la mesure de 10 écarts-types du blanc diluant et d'autre part, par la concentration la plus faible quantifiée répondant à la limite d'acceptabilité de 20 %, étaient équivalentes et

égales à 10 µg/L. Tous les échantillons ayant une plombémie supérieure à 100 µg/L ont été ré-analysés pour confirmation.

La répétabilité (dispersion d'une mesure répétée dans les mêmes conditions de réalisation) sur des standards commerciaux calibrés a donné un coefficient de variation (CV) de 5,64 % à un niveau de concentration de 78,7 µg/L et un CV de 3,10 % à un niveau de 254 µg/L. Le calcul de l'incertitude de mesure selon les modalités COFRAC a donné un CV de 12 % pour une valeur de 79 µg/L et un CV de 17,3 % pour une valeur de 253 µg/L.

Le laboratoire a procédé à des contrôles internes avec des échantillons commerciaux Biorad à des concentrations de 20,2 µg/L, 88,3 µg/L et 237 µg/L. Le laboratoire a également participé aux contrôles interlaboratoires organisés par l'Agence française de sécurité sanitaires des produits de santé (Afsaps) et par le Centre de toxicologie du Québec (CTQ) pendant la durée de l'analyse, avec des résultats satisfaisants (compris dans l'intervalle de la valeur cible).

## Métaux urinaires totaux

Pour l'analyse des métaux urinaires, un échantillon de 10 mL d'urine a été recueilli et conservé à -20 °C dans un tube de polypropylène. Le dosage des métaux urinaires a été effectué par l'Unité de toxicologie professionnelle et environnementale (Pôle de Biologie) du CHU de Grenoble. Les échantillons urinaires ont été analysés par spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS) en mode standard pour le cadmium, l'étain, l'antimoine, le plomb, l'uranium, en mode cellule de collision (CCT) pour le vanadium, le chrome, le manganèse, le cobalt, le nickel, et l'arsenic. Le rhodium et le gallium ont été utilisés comme standards internes pour corriger les effets de la matrice urinaire.

### Appareillage

L'appareillage a consisté en une ICP-MS ThermoElectron Xseries II (Thermo Fisher Scientific), avec torche à plasma, nébuliseur concentrique standard de 1 mL/mn et chambre de nébulisation en quartz équipée d'un refroidisseur à effet Peltier (Thermo Fisher Scientific). Les échantillons ont été injectés à l'aide d'un passeur automatique d'échantillons ASX 520 (CETAC). L'optimisation des paramètres instrumentaux et le traitement du signal ont été réalisés avec le logiciel Plasmalab (Thermo Fisher Scientific).

### Étalons et réactifs

Les réactifs utilisés comprenaient de l'acide nitrique (64-66 % Ultrapur TRACESELECT ULTRA pour éléments traces (SIGMA)) et de l'eau Ultra pure Milli Q (Millipore). Les standards de calibration monoélémentaires étaient constitués par 1000 µg/mL dans HNO<sub>3</sub> à 2 % et les standards internes par du Gallium 100 µg/mL dans HNO<sub>3</sub> à 2 % (Techlab) et du Rhodium 10 µg/g dans HNO<sub>3</sub> 0,5 M (SIGMA).

De nombreux contrôles de qualité interne ont été mis en œuvre grâce au matériel suivant : Utak urines metals 12111, plage normale (Ingen), Lyphochek urine metals control level 1400 (Biorad) et utilisation d'urines de contrôles de qualité externes QMEQAS (Centre de toxicologie du Québec).

### Méthode

L'étalonnage a utilisé une calibration externe multiélémentaire en sept points, préparée à partir des solutions de calibration et des standards internes monoélémentaires dans une solution de HNO<sub>3</sub> à 1 %. Cet étalonnage a couvert le domaine de concentration de 0,04 à 3 µg/L pour le vanadium, le chrome, le cobalt, l'étain, l'antimoine, de 0,05 à 4 µg/L pour le nickel, de 1,2 à 80 µg/L pour l'arsenic, de 0,02 à 1,5 µg/L pour le cadmium, de 0,002 à 0,07 µg/L pour l'uranium. Il a été reproduit tous les 20 échantillons. Les échantillons, préalablement congelés à -20 °C puis décongelés et homogénéisés, ont été dilués au 1/20 dans HNO<sub>3</sub> un pour cent dans un volume final de 5 mL en présence de 25 ng de Ga et 5 ng de Rhodium.

La validité du dosage a été vérifiée par les contrôles de qualité internes, préparés dans les mêmes conditions et passés tous les 10 échantillons.

La LOD a été définie comme trois fois l'écart-type de 30 blancs réactifs et la LOQ comme 10 fois l'écart-type de 30 blancs réactifs.

À partir de 15 dosages d'analyses des neuf métaux effectués sur des échantillons à trois concentrations différentes, ont été calculées la répétabilité de l'analyse (le même jour), et la fidélité intermédiaire (reproduction sur trois jours, par trois opérateurs différents).

I TABLEAU 8 I

**Répétabilité et fidélité intermédiaire pour le dosage des métaux urinaires par ICP-MS**

	Niveau faible			Niveau moyen			Niveau élevé		
	Concentration	Répétabilité	Fidélité intermédiaire	Concentration	Répétabilité	Fidélité intermédiaire	Concentration	Répétabilité	Fidélité intermédiaire
	(µg/L)	CV (%)	CV (%)	(µg/L)	CV (%)	CV (%)	(µg/L)	CV (%)	CV (%)
As	0,29	4,9	5	4,75	1,7	3	39,0	0,8	2,2
Cd	0,0264	9,70	7,5	0,2456	1,5	1	1,98	1,1	1,5
Cr	0,018	9,75	8	0,11	8,5	8	2,97	7,6	3,2
Co	0,085	1,96	19	0,68	1,2	3,5	2,73	2,7	2,5
Ni	0,183	4,6	10	2,93	4,4	4,2	23,4	1	2,6
Sb	0,0117	11,6	12	0,56	7,1	16	3,75	11,8	17
Sn	0,048	4,6	8,3	3,52	0,7	3	14,0	0,2	1,8
U	0,0014	6,6	14	0,006	1,9	18	0,78	1,0	10
V	0,041	15	9	0,098	2,6	4,3	3,07	0,8	1,3

Le laboratoire a participé de façon satisfaisante (valeur cible  $\pm 10$  %) à des contrôles externes de qualité QMEQAS organisés par le Centre de toxicologie du Québec et G-EQUAS organisés par l'université d'Erlangen en Allemagne.

**Arsenic inorganique et ses dérivés méthylés dans les urines**

En plus de l'arsenic total dosé par ICP-MS avec les autres métaux urinaires selon la méthode d'analyse citée ci-dessus, un échantillon de 10 mL d'urine a été aliquoté et stocké à  $-80$  °C avant analyse. Il a permis de doser l'arsenic inorganique (AsIII, AsV) et ses principaux dérivés méthylés, l'acide monométhylarsinique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA), correspondant essentiellement à l'arsenic non alimentaire.

Ce dosage a été réalisé par le laboratoire ChemTox de Strasbourg. La méthode utilisée était basée sur une double extraction liquide-liquide par un solvant après complexation. Les différents composés d'arsenic non alimentaire présents dans l'urine ont formé un complexe avec l'iode en milieu acide puis ont été extraits par le toluène. Cette phase organique a été extraite par du dichromate de potassium [Le Bouil 2001]. La sélectivité de l'extraction a permis d'éliminer l'arsénobétaine. L'arsenic a ensuite été dosé par spectrométrie d'absorption atomique avec four graphite. La correction de l'absorption non spécifique a été effectuée par effet Zeeman longitudinal. La quantification a été obtenue avec une gamme d'étalonnage réalisée à chaque série, ainsi que des contrôles internes qui ont été insérés tous les dix échantillons. L'appareillage était un spectromètre d'absorption atomique Perkin Elmer AAnalyst 800, avec des fours en graphite. Les échantillons ont été injectés à l'aide d'un passeur automatique Perkin Elmer AS 800.

Les LOD et les LOQ étaient égales respectivement à 0,5 et 0,75 µg/L. Le domaine de linéarité s'étendait de la LOQ à 100 µg/L. La reproductibilité (dispersion d'une mesure répétée dans des conditions différentes de réalisation) était égale à 16, 7 et 8 % respectivement à la LOQ, à 5 et 10 µg/L. Les contrôles internes de qualité ont été effectués à des niveaux de 2 µg/L, 5 µg/L et 10 µg/L. Le laboratoire a participé à des contrôles externes satisfaisants de QMEQAS.

Le dosage de la spéciation des différentes formes d'arsenic a été réalisé par un couplage HPLC-ICP/MS après une simple dilution de l'échantillon d'urines dans de l'eau Ultra pure (MilliQ, Millipore).

La chaîne HPLC était une chaîne SpectraSystem AS3000. Cet appareil a été couplé à un ICP-MS ThermoElectron Xseries I (Thermo Fisher Scientific), avec torche à plasma, nébuliseur concentrique standard de 1 mL/mn et chambre de nébulisation en quartz équipée d'un refroidisseur à effet Peltier (Thermo Fisher Scientific). Les échantillons ont été injectés à l'aide d'un passeur automatique d'échantillons ASX 520 (CETAC). L'optimisation des paramètres instrumentaux et le traitement du signal ont été réalisés avec le logiciel Plasmalab (Thermo Fisher Scientific).

Pour l'arsenic III, ainsi que pour le DMA et également pour le MMA, la LOQ était égale à 0,5 µg/L. Leur domaine de linéarité (domaine où le signal est proportionnel à la concentration ; courbe d'étalonnage linéaire) s'étendait de la LOQ à 20 µg/L. La reproductibilité à la LOQ, à 5 µg/L et 10 µg/L était égale respectivement à 18, 13 et 16 % pour l'arsenic III, à 18, 13 et 8 % pour le DMA et à 15, 15 et 10 % pour le MMA.

Pour l'arsenic V, la LOQ était égale à 0,75 µg/L. Le domaine de linéarité s'étendait de la LOQ à 20 µg/L. La reproductibilité était égale à 18, 8 et 9 % respectivement à la LOQ, à 5 µg/L et 10 µg/L.

## Créatinine urinaire

Le dosage de la créatinine urinaire a été effectué par colorimétrie dans deux laboratoires, celui du CHU de Grenoble et le laboratoire ChemTox de Strasbourg, selon la réaction de Jaffé décrite par Copper (1996).

Dans le premier laboratoire (CHU Grenoble), il a été réalisé à l'aide d'un analyseur automatique MODULAR P800 (Roche-Hitachi). Pour une concentration autour de 1 g/L, la fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire ; opérateur ou jour ou appareillage différents) variait de 1,4 à 2,4 %.

Les contrôles de qualité interne de la créatinine ont été réalisés avec des matériaux de référence BIORAD 376-1 (0,88 g/L) et BIORAD 62251 (0,81 g/L).

Dans le second laboratoire (ChemTox Strasbourg), il a été réalisé à l'aide du kit MENAGENT EASY. Pour une concentration autour de 1 g/L, la reproductibilité était de 7 %.

Les contrôles de qualité interne de la créatinine ont utilisé des matériaux de référence BIORAD 397-62841 (0,706 g/L) et BIORAD 398-62842 (1,65 g/L).

Les résultats portant sur des urines trop diluées ou trop concentrées (3,3 %) sont difficilement interprétables et ont été exclus de l'analyse selon les recommandations de l'OMS [OMS 1996] : créatinine inférieure à 0,3 g/L ou supérieure à 3 g/L. Au vu des analyses statistiques, les deux distributions de créatinine étaient très semblables. Les concentrations moyennes de créatinine étaient identiques pour les deux laboratoires, 1,1 g/L pour la moyenne géométrique et 1,25 g/L (SE : 0,01) pour la moyenne arithmétique.

## Mercure dans les cheveux

Pour l'analyse du mercure dans les cheveux, un échantillon d'au moins 20 mg de cheveux (dosage encore possible avec 10 mg) a été recueilli dans la région occipitale du participant (les trois premiers centimètres quand ils étaient disponibles) et conservé agrafé sur un bristol dans une enveloppe à température ambiante.

Le dosage du mercure total dans les cheveux a été effectué au centre de toxicologie de l'Institut de santé publique du Québec (INSPQ) par la méthode de dilution isotopique réalisée sur un spectromètre de masse à plasma d'argon induit (ID-ICP-MS). Le domaine d'application optimal s'étendait de 0,03 µg/g à 20 µg/g pour un poids d'échantillon de 20 mg.

Les LOD et les LOQ ont été établies à 0,01 et 0,03 µg/g pour un poids d'échantillon de 20 mg dans un volume final de digérât de 10 mL.

Les segments de cheveux ont été pesés dans des tubes de polypropylène puis enrichis d'isotope 204 de mercure (à 93 %). La minéralisation des échantillons a été effectuée par l'acide nitrique ultra pur dans un bain à 90 °C. À ce digérât refroidi a ensuite été ajoutée une solution d'éthanol 0,05 %, d'or (100 µg/L) et de cystéine à 0,01 % pour le dosage final par ID-ICP-MS.

Pour le contrôle de qualité interne (calcul du biais et reproductibilité), l'analyse de trois blancs et deux matériaux de référence certifiés BCR 397 et NIES 13 a été réalisée à chaque série de 40 échantillons. Les coefficients de variation (CV) pour la reproductibilité (trois jours différents) étaient égaux respectivement à 2,5 et 3,0 % pour le BCR 397 (12,1 µg/g) et le NIES 13 (4,2 µg/g).

Le laboratoire organise régulièrement au niveau international le contrôle externe de qualité QMEQAS (Quebec Multielement External Quality Assessment Scheme), qui porte notamment sur le mercure.

## 2. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Ce paragraphe présente une description de la population d'étude du volet environnemental d'ENNS selon les caractéristiques démographiques, physiologiques, socio-économiques, de consommation alimentaire et certaines expositions spécifiques professionnelles et extra-professionnelles. Tous les résultats sont présentés ci-dessous avec l'effectif dans l'échantillon et le pourcentage (ou la moyenne) pour la population d'étude, c'est-à-dire en prenant en compte le plan de sondage. Les tableaux présentent les principales caractéristiques des personnes incluses pour le dosage des biomarqueurs urinaires. Ces résultats sont similaires à ceux observés pour les personnes ayant eu un dosage de la plombémie ; c'est pourquoi ces derniers ne sont pas présentés.

## Caractéristiques démographiques

Le tableau 9 présente les principales caractéristiques démographiques des personnes de l'étude (données pondérées et redressées) pour le dosage des biomarqueurs urinaires et notamment le lieu de résidence selon les huit grandes régions (régions regroupées selon des similarités alimentaires) et la taille des communes. Parmi les 1 991 adultes inclus dans l'échantillon initial, la sous-représentation des hommes et des jeunes adultes de 18-29 ans, a été prise en compte lors du redressement de l'échantillon, ce qui a permis d'obtenir des estimations plus proches de la situation au niveau national. *In fine*, l'âge moyen de l'ensemble de la population était de 45,2 ans (min. : 18 ans, max. : 74 ans), les 25<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> percentiles se situant respectivement à 35 et 70 ans. Il y avait 26 % de femmes en âge de procréer (18-45 ans).

TABLEAU 9 I

### Caractéristiques démographiques des adultes 18-74 ans pour lesquels des biomarqueurs urinaires de l'exposition à des métaux ont été mesurés – ENNS 2006-2007

	N échantillon	% population	Écart-type du %
<b>Sexe</b>			
Masculin	756	<b>49,3</b>	1,2
Féminin	1 235	<b>50,7</b>	1,2
<b>Âge</b>			
18-39 ans	589	<b>41,5</b>	1,2
40-59 ans	972	<b>39,8</b>	1,0
60-74 ans	430	<b>18,8</b>	1,0
<b>Grandes régions</b>			
Ile-de-France	274	<b>15,4</b>	0,5
Nord, Picardie, Basse et Haute-Normandie	289	<b>17,3</b>	0,8
Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes	339	<b>14,6</b>	0,8
Centre, Bourgogne, Limousin, Auvergne	225	<b>11,6</b>	0,8
Aquitaine, Midi-Pyrénées	169	<b>9,1</b>	0,8
Languedoc-Roussillon, Paca	238	<b>11,9</b>	0,7
Rhône-Alpes, Franche-Comté	266	<b>11,6</b>	0,8
Lorraine, Alsace, Champagne-Ardenne	191	<b>8,5</b>	0,6
<b>Taille des communes</b>			
Communes rurales	470	<b>25,3</b>	1,2
Communes de moins de 20 000 habitants	332	<b>17,9</b>	1,2
Communes de 20.000 à 100 000 habitants	304	<b>14,2</b>	0,8
Commune de plus de 100 000 habitants	641	<b>29,3</b>	0,7
Ville de Paris	244	<b>13,3</b>	0,3
<b>Situation de la résidence</b>			
Centre ville	484	<b>21,9</b>	1,0
Quartier périphérique	597	<b>31,1</b>	1,1
Bourg ou village	708	<b>36,6</b>	1,5
Habitat dispersé	202	<b>10,5</b>	1,0
<b>Pays de naissance</b>			
France continentale	1 777	<b>89,3</b>	0,7
Europe	60	<b>4,0</b>	0,5
Asie, DOM, Afrique, Amériques, Océanie	136	<b>6,7</b>	0,4

Le tableau 10 présente ces mêmes caractéristiques démographiques pour la population d'étude pour le dosage du mercure capillaire issue de l'échantillon d'enfants (n=1 364) et du sous-échantillon d'adultes (n=365). On voit que la répartition en fonction des divers facteurs était similaire à celle présentée dans le tableau précédent.



| TABLEAU 10 |

**Caractéristiques démographiques des adultes et enfants pour lesquels on dispose d'un résultat de dosage du mercure capillaire – ENNS 2006-2007**

	Adultes 18-74 ans			Enfants 3-17 ans		
	N échantillon	% population	Écart-type du %	N échantillon	% population	Écart-type du %
<b>Sexe</b>						
Masculin	115	<b>50,5</b>	3,3	675	<b>51,3</b>	1,4
Féminin	250	<b>49,5</b>	3,3	689	<b>48,7</b>	1,4
<b>Âge</b>						
3-5 ans				255	<b>19,9</b>	1,1
6-11 ans				496	<b>39,8</b>	1,3
12-17 ans				613	<b>40,3</b>	1,2
18-39 ans	118	<b>41,9</b>	3,0			
40-59 ans	174	<b>39,0</b>	3,0			
60-74 ans	73	<b>19,1</b>	1,9			
<b>Grandes régions</b>						
Ile-de-France	45	<b>19,7</b>	2,0	254	<b>19,7</b>	0,5
Nord, Picardie, Basse et Haute-Normandie	43	<b>12,8</b>	2,2	203	<b>17,1</b>	0,9
Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes	57	<b>12,8</b>	1,9	187	<b>11,7</b>	0,5
Centre, Bourgogne, Limousin, Auvergne	42	<b>10,4</b>	1,5	117	<b>10,1</b>	0,9
Aquitaine, Midi-Pyrénées	33	<b>6,1</b>	1,4	113	<b>6,5</b>	0,4
Languedoc-Roussillon, Paca	56	<b>12,6</b>	1,3	161	<b>11,3</b>	1,1
Rhône-Alpes, Franche-Comté	46	<b>15,8</b>	1,4	174	<b>12,4</b>	0,7
Lorraine, Alsace, Champagne-Ardenne	43	<b>9,9</b>	1,9	155	<b>11,2</b>	0,7
<b>Taille des communes</b>						
Communes rurales	84	<b>20,6</b>	2,4	333	<b>26,3</b>	1,3
Communes de moins de 20 000 habitants	64	<b>23,2</b>	2,3	242	<b>17,3</b>	0,9
Communes de 20 000 à 100 000 habitants	49	<b>10,6</b>	2,2	185	<b>14,4</b>	1,1
Commune de plus de 100 000 habitants	130	<b>30,0</b>	1,9	393	<b>24,7</b>	0,6
Ville de Paris	38	<b>15,7</b>	1,8	211	<b>17,2</b>	0,4
<b>Situation de la résidence</b>						
Centre ville	83	<b>25,3</b>	2,6	313	<b>22,7</b>	1,1
Quartier périphérique	111	<b>32,2</b>	2,9	417	<b>31,3</b>	1,2
Bourg ou village	131	<b>35,8</b>	3,1	495	<b>35,8</b>	1,7
Habitat dispersé	40	<b>6,7</b>	1,4	139	<b>10,2</b>	1,1
<b>Pays de naissance</b>						
France continentale	318	<b>83,5</b>	2,7	1 213	<b>85,7</b>	0,8
Europe (France exceptée)	12	<b>4,3</b>	1,9	53	<b>5,4</b>	0,5
Asie, DOM, Afrique, Amériques, Océanie	30	<b>12,2</b>	2,1	92	<b>8,9</b>	0,7

## Caractéristiques socio-économiques

Le redressement a également permis de corriger la sur-représentation des personnes avec un diplôme élevé aux dépens de celles ayant un certificat d'étude primaire ou sans diplôme.

La répartition selon les professions et les catégories socioprofessionnelles (PCS) était assez semblable à celle observée au niveau national, selon les données de l'Insee ([www.insee.fr](http://www.insee.fr)). Les catégories les plus représentées étaient les employés (26,2 %), les retraités (20,4 %), les ouvriers (20,1 %) et les professions intermédiaires (15,2 %), qui regroupaient 82 % de la population d'étude. Les agriculteurs, artisans, cadres et autres catégories représentaient, quant à eux, près de 18 % de la population d'étude.

La proportion de personnes en couple était environ cinq fois plus importante que celle des célibataires et celle des personnes actives professionnellement ou étudiant s'élevait à environ 66 %. La proportion des foyers ayant des revenus nets supérieurs à 26 500 euros par an était d'environ 50 %. Il est à noter que 7,7 % des personnes participant à l'étude ont refusé ou ne savaient pas répondre à cette question et qu'il leur était plus facile de s'exprimer sur le ressenti des finances du foyer. Les caractéristiques socioéconomiques de la population issue du sous-échantillon d'adultes (N=365) auprès duquel le mercure capillaire a été mesuré étaient similaires à celle de la population dans laquelle les biomarqueurs urinaires de l'exposition à des métaux ont été déterminés.

TABLEAU 11 I

### Caractéristiques socio-économiques des adultes 18-74 ans (biomarqueurs urinaires de métaux – ENNS 2006-2007)

	N échantillon	% population	Écart-type du %
<b>Diplôme</b>			
Aucun certificat ou certificat d'étude primaire	314	<b>30,8</b>	1,2
CAP-BEP-BEPC	614	<b>35,2</b>	1,0
Bac, brevet pro, bac+2	632	<b>24,1</b>	0,9
Bac+3 et plus	431	<b>9,9</b>	0,3
<b>Professions et catégories socioprofessionnelles</b>			
Exploitants/agriculteurs	31	<b>1,5</b>	0,3
Artisans/commerçants	53	<b>2,6</b>	0,4
Cadres	258	<b>8,3</b>	0,4
Professions intermédiaires	364	<b>15,2</b>	0,8
Employés	512	<b>26,2</b>	1,1
Ouvriers	248	<b>20,1</b>	1,1
Retraités	458	<b>20,4</b>	1,0
Autres	67	<b>5,6</b>	0,5
<b>Situation professionnelle</b>			
Étudiant/actif	1 267	<b>65,8</b>	1,1
Chômeur/inactif/invalidé	146	<b>7,1</b>	0,6
Retraité	458	<b>20,4</b>	1,0
Femme/homme au foyer	120	<b>6,7</b>	0,6
<b>Situation matrimoniale</b>			
Célibataire	259	<b>14,6</b>	0,8
En couple (marié ou non)	1 452	<b>77,1</b>	0,9
Veuf(ve)/divorcé(e) ou séparé(e)	280	<b>8,3</b>	0,5
<b>Revenu du foyer</b>			
Moins de 11 900 euros par an	140	<b>6,2</b>	0,5
De 11 900 à moins de 19 200 euros par an	335	<b>17,5</b>	1,0
De 19 200 à moins de 26 500 euros par an	353	<b>18,4</b>	0,9
De 26 500 à moins de 37 500 euros par an	524	<b>27,8</b>	1,2
Plus de 37 500 euros par an	516	<b>22,4</b>	0,8
Ne sait pas/refus	123	<b>7,7</b>	0,8
<b>Ressenti sur les finances du foyer</b>			
C'est difficile/c'est très difficile	123	<b>7,5</b>	0,6
C'est juste/il faut faire attention	657	<b>35,2</b>	1,3
Ça va	800	<b>42,0</b>	1,2
À l'aise	407	<b>15,3</b>	0,8

## Caractéristiques physiologiques

Dans la population adulte de l'étude, la corpulence a été étudiée par l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/(\text{taille})^2$ ) et présentée selon les classes définies au niveau international [WHO, 1995]. Si près de 47 % des personnes avaient une corpulence normale, en revanche un peu plus de 50 % étaient en surpoids ou obèses. Chez les hommes comme chez les femmes, la prévalence de l'obésité augmentait avec l'âge. Il y avait peu de personnes maigres et 36 % indiquaient avoir perdu du poids récemment (au cours des 12 mois ayant précédé l'enquête). Seulement 3 % déclaraient avoir une ostéoporose, circonstance qui peut favoriser la remobilisation de certains métaux fixés au niveau de l'os.

TABLEAU 12 I

### Caractéristiques physiologiques de la population adulte 18-74 ans – ENNS 2006-2007

	N échantillon	% population	Écart-type du %
<b>IMC</b>			
Maigre (IMC < 18,5)	60	2,5	0,3
Normal (18,5 ≤ IMC < 25)	979	46,7	1,1
Surpoids (25 ≤ IMC < 30)	631	32,7	1,1
Obésité (IMC ≥ 30)	320	18,1	0,9
<b>Perte récente de poids</b>			
Oui	747	35,7	1,0
Non	1 203	64,3	1,0
<b>Ostéoporose</b>			
Oui	78	3,1	0,3
Non	1 894	96,9	0,3

## Modes de vie : consommations alimentaires et tabagique

Le tabagisme et l'alimentation peuvent être des sources d'exposition importantes à divers métaux.

Chez les adultes, les fumeurs, ex-fumeurs (ne fumant plus actuellement, mais ayant fumé dans le passé) et non fumeurs représentaient respectivement 28,8 %, 27,4 % et 43,8 % de la population d'étude. Près de 54 % des personnes déclaraient être exposées au tabagisme passif.

TABLEAU 13 I

### Exposition au tabagisme actif et passif des adultes 18-74 ans – ENNS 2006-2007

	N échantillon	% population	Écart-type du %
<b>Statut tabagique</b>			
Non-fumeur	921	43,8	1,2
Ancien fumeur	564	27,4	1,1
Fumeur	506	28,8	1,1
<b>Tabac passif</b>			
Manquante	53	-	-
Oui	924	53,8	1,0
Non	1 014	46,2	1,0

Les aliments d'origine végétale (fruits, légumes, céréales) ou animale peuvent renfermer des contaminants de l'environnement et constituer ainsi une source d'exposition de la population à diverses substances chimiques. Leur influence a été étudiée de façon exploratoire dans cette étude. Les consommations alimentaires au regard des recommandations du PNNS de la population d'étude ont été détaillées dans un rapport publié en décembre 2007 [Usen 2007]. Les consommations alimentaires présentées ci-dessous portent sur divers aliments pour la population d'étude adulte et seulement sur les produits de la pêche pour les enfants puisqu'ils constituent la source principale d'exposition au mercure.

Les consommations en fruits et légumes ont été décrites pour des apports "sous toutes leurs formes" (crus, cuits, frais, en conserve, surgelés), y compris lorsqu'ils étaient issus d'aliments composés. Chez les adultes de 18 à 74 ans inclus dans le volet environnement, la consommation quotidienne moyenne de fruits et légumes (381 g) correspondait environ au repère de consommation du PNNS (consommer 400 g/j ou cinq portions de fruits ou légumes : environ 43 % de la population).

Dans un premier temps et en première approximation, les consommations de céréales et de féculents (exemple : pommes de terre) ont été appréhendées au travers de la question sur la fréquence de consommation du PNNS (exemple : pain, biscottes, céréales du petit déjeuner pour les produits céréaliers). L'utilisation des consommations quotidiennes estimées à partir des rappels de 24 heures sera envisagée dans un second temps.

I TABLEAU 14 I

#### Quantités de fruits et légumes en gramme par jour des adultes 18-74 ans – ENNS 2006-2007

Aliments en quantité (g/jour)	N échantillon	Moyenne	IC 95 % moyenne
Légumes et fruits (g/jour)	1 991	<b>381</b>	[372-389]
Fruits (g/jour)	1 991	<b>197</b>	[190-203]
Légumes (g/jour)	1 991	<b>184</b>	[180-188]

Les produits de la pêche et les abats, connus pour leurs qualités nutritionnelles, peuvent également être vecteurs de certains métaux, comme le mercure, le plomb ou le cadmium.

Consommés moins fréquemment que les fruits et légumes, ils sont présentés sous forme de fréquence de consommation et non en grammes par jour.

I TABLEAU 15 I

#### Fréquence de consommation des produits de la pêche et des abats des adultes et enfants – ENNS 2006-2007

	Adultes			Enfants		
	N échantillon	% population	Écart-type du %	N échantillon	% population	Écart-type du %
<b>Consommation des coquillages et crustacés</b>						
Une fois par mois ou moins	489	<b>27,0</b>	1,1	598	<b>44,8</b>	1,5
Une fois par semaine à deux fois par mois	1 204	<b>62,3</b>	1,2	685	<b>50,4</b>	1,5
Au moins deux fois par semaine	229	<b>10,7</b>	0,7	66	<b>4,8</b>	0,5
<b>Consommation de poisson</b>						
Une fois par mois ou moins	258	<b>16,0</b>	0,8	141	<b>11,7</b>	1,0
Une fois par semaine à deux fois par mois	1 103	<b>58,8</b>	1,2	821	<b>62,8</b>	1,5
Au moins deux fois par semaine	571	<b>25,2</b>	1,0	388	<b>25,5</b>	1,1
<b>Consommation des abats</b>						
Jamais	925	<b>45,9</b>	1,1	962	<b>71,0</b>	1,3
Trois fois par mois ou moins	949	<b>51,2</b>	1,1	388 <sup>a</sup>	<b>29,0</b>	1,3
Au moins une fois par semaine	45	<b>2,8</b>	0,4			

<sup>a</sup> Au moins une fois par mois.

Environ 25 % et 11 % des adultes de 18 à 74 ans consommaient respectivement du poisson et des coquillages ou crustacés au moins deux fois par semaine (tableau 15), de façon comparable chez les hommes et les femmes. Les plus fortes fréquences ont été observées chez les femmes de 55-74 ans. En fait, les coquillages et crustacés étaient consommés au moins deux fois par mois par 73 % de la population d'étude. Les abats étaient des aliments très peu consommés : 46 % des participants n'en consommaient jamais et 51% moins d'une fois par semaine.

Environ 26 % et 5 % des enfants de 3 à 17 ans consommaient respectivement du poisson et des coquillages ou crustacés au moins deux fois par semaine. Dans le volet "alimentation" de l'étude ENNS, il a été observé que les enfants consommaient au moins deux fois par semaine des produits de la pêche dans environ 30 % des cas et que cette fréquence avait tendance à diminuer avec l'âge chez les garçons alors qu'elle restait stable chez les filles. Seulement 29 % des enfants consommaient des abats au moins une fois par mois.

La consommation de boissons alcoolisées et d'eau a également été étudiée en tant que sources d'exposition possibles à diverses substances chimiques (tableau 16). On sait, par exemple, que l'eau du robinet peut contenir du plomb dans les logements comportant des canalisations en plomb. La population adulte consommait en moyenne 865 mL d'eau par jour, ce qui est cohérent avec les données de l'étude nationale de consommation alimentaire Inca1 [Beaudeau 2003]. 31 % consommaient principalement de l'eau du robinet, 36,9 % surtout de l'eau embouteillée, les autres consommant indifféremment les deux types d'eau.

La consommation moyenne d'alcool était de 10 grammes par jour et environ 84,2 % en consommaient moins de 20 grammes par jour ; dans le PNNS, la recommandation est de ne pas dépasser 20 g/j pour les femmes et 30 g/j pour les hommes. Dans ENNS, 36 % des adultes ont été identifiés comme abstinentes.

L'arsenic ayant été utilisé pour le traitement des vignes dans le passé, la consommation de vin a été étudiée plus spécifiquement. Environ 50 % des adultes buvaient plus d'un verre de vin par semaine. Sachant qu'il y avait environ 45 % de non-consommateurs de vin, la consommation moyenne des consommateurs s'élevait à 13,2 cl par jour, soit un peu plus d'un verre par jour.

**I TABLEAU 16 I**

#### Fréquence de consommation d'eau et de vin des adultes 18-74 ans – ENNS 2006-2007

	<b>N échantillon</b>	<b>% population</b>	<b>Écart-type du %</b>
<b>Type d'eau bu principalement</b>			
Eau du robinet	583	<b>31,0</b>	1,1
Eau embouteillée	703	<b>36,9</b>	1,3
Les deux	654	<b>32,1</b>	1,0
<b>Consommation de vin</b>			
Jamais	836	<b>45,4</b>	1,1
Un verre par semaine ou moins	130	<b>4,8</b>	0,4
Deux à six verres par semaine	614	<b>29,1</b>	1,0
Un verre par jour ou plus	398	<b>20,6</b>	1,0

#### Expositions spécifiques à certains métaux

Certains loisirs peuvent constituer une exposition à différents métaux. Ainsi, les loisirs associés à une possible exposition au plomb (chasse/tir, artisanat et bricolage, peinture, fonte, soudure, travaux de rénovation dans un habitat ancien) concernaient près de 36 % de la population (tableau 17) et les loisirs susceptibles d'exposer au cadmium (artisanat tel que poterie, émaillage, peinture, manipulation de métaux) en concernaient 8,4 %.

On sait que les logements anciens (datant d'avant 1948) peuvent constituer une source d'exposition au plomb par la présence d'anciennes peintures au plomb qui peuvent se retrouver dans les poussières. Ainsi, environ 23 % de la population adulte résidaient dans un logement construit avant 1948 (tableau 17).

Par ailleurs, le port d'amalgames dentaires à base de mercure est susceptible d'augmenter faiblement la dose interne de mercure. Il a été montré que la concentration du mercure dans les liquides biologiques et les tissus, en particulier dans les urines et le plasma, était corrélée au nombre d'amalgames en bouche et plus étroitement encore au nombre de surfaces dentaires porteuses d'amalgames. Vingt-sept pour cent des adultes n'étaient pas porteurs d'amalgames ; 21 % en avaient sur une ou deux dents et 52 % en portaient sur au moins trois dents. Près de 82 % des enfants étaient sans amalgame dentaire. Environ 12 % en portaient sur une ou deux dents et 6 % sur au moins trois dents.

**I TABLEAU 17 I**

**Exposition au plomb (loisirs et ancienneté du logement) des adultes 18-74 ans – ENNS 2006-2007**

	<b>N échantillon</b>	<b>% population</b>	<b>Écart-type du %</b>
<b>Activités de loisir associées à une exposition au plomb</b>			
Aucun loisir	1 249	<b>63,4</b>	1,2
Rénovation habitat ancien uniquement	125	<b>6,2</b>	0,6
Au moins un loisir (hors rénovation)	253	<b>12,7</b>	0,8
Rénovation et au moins un autre loisir	322	<b>17,8</b>	1,1
<b>Ancienneté du logement</b>			
Avant 1948	490	<b>23,3</b>	1,2
Après 1948	1 347	<b>69,3</b>	1,2
Ne sait pas	112	<b>7,4</b>	0,5

## Expositions professionnelles

L'identification des personnes exposées professionnellement n'a pu être effective que pour les quatre métaux pour lesquels des questions ciblées avaient été posées au cours de l'étude, à savoir, le plomb, le cadmium, le mercure et l'arsenic.

Quatre-vingts personnes étaient susceptibles d'être exposées professionnellement au plomb. Il y avait 56 hommes et 24 femmes âgés en moyenne de 39 ans. La plombémie moyenne (géométrique) était égale à 33 µg/L et celle des hommes était supérieure à celle des femmes (moyenne géométrique (MG) : 38 µg/L et 25 µg/L). La valeur maximale était de 251 µg/L. On note que 6,2 % des personnes exposées professionnellement avaient des plombémies >100 µg/L.

Neuf personnes, dont 3 femmes, étaient susceptibles d'être exposées professionnellement au cadmium au vu de leur profession et de leur activité. À l'exception d'un homme de 36 ans, toutes avaient plus de 40 ans. Elles avaient en moyenne une cadmiurie égale à 0,4 µg/g de créatinine avec une valeur minimale et maximale égales respectivement à 0,14 et 1,42 µg/g de créatinine.

Aucune personne n'a été identifiée comme étant exposée professionnellement à l'arsenic ou au mercure.

## BIBLIOGRAPHIE

Le Bouil A, Avenel-Audran M, Bourgeois AM, Verret JL, Allain P. Intoxication chronique à l'arsenic. *Ann Toxicol Anal* 2001;13(3):182-5.

Cooper PW. *Workplace drug testing utilizes picric acid for the Jaffe Reaction Explosives Engineering*. New York: Wiley-VCH; 1996.

Usen (Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle). Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006) – Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers; 2007. 74 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

WHO (World Health Organization). Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. 452 p.

### 3. RÉSULTATS PAR ÉLÉMENT CHIMIQUE

Antimoine

Arsenic

Cadmium

Chrome

Cobalt

Étain

Mercure

Nickel

Plomb

Uranium

Vanadium

# Antimoine (Sb)

## CAS N°44455 ; masse atomique : 121,76

### INFORMATION GÉNÉRALE

#### Sources d'exposition et utilisations

L'antimoine est un élément semi-métallique, blanc argenté, proche de l'arsenic, qui conduit mal la chaleur et l'électricité. Dans la nature, l'antimoine est présent dans de nombreux minerais, sous forme d'oxyde ou de sulfure. Il se trouve le plus facilement sous forme de sulfure combiné ou non avec d'autres métaux (plomb, cuivre, argent). C'est souvent un sous-produit de la métallurgie du plomb. Plus rarement, on le trouve sous forme d'oxyde.

Les utilisations de l'antimoine sont très variées : médicaments, munitions, alliages, accumulateurs, pigments, ignifugeants, microélectronique, étains domestiques (Sn-Pb), etc. Ainsi, il entre dans la composition de nombreux alliages, auxquels il confère plus de dureté, mais aussi plus de résistance à la corrosion. Ses usages actuels sont surtout comme retardateur de flamme dans les textiles, les plastiques ou autres produits combustibles. Il est aussi utilisé comme pigment dans les peintures, la céramique, les émaux, le verre et dans les feux d'artifice. Certains dérivés organiques sont employés comme médicaments antiparasitaires.

La concentration d'antimoine dans le sol est très variable, en fonction de la nature géologique des terrains et des activités industrielles ; elle est généralement comprise entre 0,1 et 10 mg/kg de poids sec. Sa concentration dans les eaux de surface, les eaux souterraines et l'eau de boisson est généralement inférieure à 5 ng/L.

La concentration atmosphérique est comprise entre 0,5 et 7 ng/m<sup>3</sup> en milieu rural, 0,5 et 175 ng/m<sup>3</sup> en milieu urbain. Dans les fonderies utilisant l'antimoine les concentrations atmosphériques mesurées peuvent atteindre 1 à 10 mg/m<sup>3</sup> ; elles sont généralement 100 à 1 000 fois plus faibles.

La population générale est exposée à l'antimoine principalement par l'alimentation et dans une moindre mesure par l'air et l'eau potable. L'apport moyen journalier estimé chez l'adulte dans l'étude de l'alimentation totale française (EAT) réalisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Inra en 2000-2001 était de 1,0 µg. Les groupes d'aliments contribuant le plus à l'exposition de la population sont les viandes, les légumes, et en particulier pommes de terre, les fruits, l'eau de boisson à hauteur de 10-15 %.

On peut le retrouver dans des eaux minérales du fait de son utilisation comme catalyseur de polymérisation de plastique de type polyéthylène-téréphtalate (PET). En France, la valeur limite pour l'antimoine dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 5 µg/L.

Les expositions professionnelles se produisent principalement par inhalation et par ingestion (du fait de la contamination des surfaces et du manutentionnement) dans des fonderies, des usines utilisant le charbon comme combustible et des incinérateurs de déchets.

#### Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Chez l'Homme, l'absorption digestive de l'antimoine est relativement faible (1 à 10 % selon les composés). Par voie respiratoire, l'absorption va dépendre de la taille des particules, mais la majorité des poussières seront éliminées par le tapis mucociliaire. L'exposition par le contact cutané avec le sol, l'eau, ou des substances contenant de l'antimoine semble négligeable. L'absorption, la distribution et l'excrétion d'antimoine varient selon son état d'oxydation. Les dérivés pentavalents sont partiellement transformés en composés trivalents au niveau du foie. L'excrétion urinaire semble être plus rapide pour l'antimoine pentavalent (quelques jours) que pour des composés trivalents (plusieurs semaines).

#### Effets sanitaires

L'antimoine et la plupart de ses composés sont toxiques. Les dérivés trivalents sont plus toxiques que les dérivés pentavalents.

Les oxydes et de nombreux sels d'antimoine ont des propriétés irritantes (muqueuses, peau et yeux), émétiques et purgatives. L'exposition aiguë par inhalation d'oxydes ou de sels d'antimoine a été associée à l'irritation de l'arbre respiratoire ; celle-ci peut être intense : un bronchospasme sévère et/ou un œdème pulmonaire peuvent survenir dans les cas sévères.



L'ingestion d'antimoine peut être à l'origine d'un goût métallique et de symptômes gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, douleur abdominale et ulcères).

Des troubles du rythme cardiaque ont aussi été signalés après des expositions médicamenteuses et professionnelles. Après une exposition aiguë par inhalation à la stibine (hydrogène d'antimoine), la toxicité observée est semblable à celle de l'arsine, conduisant à une hémolyse et une atteinte rénale.

Une exposition chronique à l'antimoine peut se traduire par une irritation au niveau ORL, pulmonaire et digestif et peut conduire, notamment dans le cas d'exposition professionnelle, à une stibiose ou de l'eczéma stibié. La stibiose est une pneumoconiose observée chez les individus exposés aux vapeurs ou aux poussières du métal ou de ses sels. L'eczéma stibié est une éruption érythémateuse et vésiculeuse localisée aux zones de sudation. Des effets neurologiques (neuropathies périphériques ou optique), hématologiques (leucopénie, agranulocytose), hépatiques et des troubles cardio-vasculaires (myocardie, hypertension, arythmie...) ont également été rapportés.

Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé le trioxyde d'antimoine dans le groupe 2B des substances possiblement cancérogènes pour l'espèce humaine ; expérimentalement, un excès de risque de cancer bronchopulmonaire a été observé chez des rattes exposées par voie respiratoire. Le classement dans l'Union européenne est équivalent (catégorie 2).

L'agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA) propose une valeur toxicologique de référence en population générale pour l'exposition par voie orale à l'antimoine (reference dose, RfD) de 400 ng/kg/j et pour l'exposition par voie respiratoire au trioxyde d'antimoine (reference concentration, RfC) de 200 ng/m<sup>3</sup>.

En milieu de travail, la VME (valeur limite de moyenne d'exposition) de l'antimoine et de ses dérivés inorganiques est de 0,5 mg/m<sup>3</sup>.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES D'ANTIMOINE

Les niveaux urinaires d'antimoine reflètent une exposition récente. Dans la population générale, les concentrations d'antimoine dans le sang total, le sérum et les urines sont habituellement inférieures respectivement à 1 µg/L, 1 µg/L et 1 µg/g de créatinine.

Une corrélation significative existe entre les concentrations sanguines, urinaires et atmosphériques d'antimoine. Le dosage de l'antimoine dans les urines des travailleurs exposés est corrélé à l'intensité de l'exposition. Après une exposition professionnelle de huit heures à 0,5 mg/m<sup>3</sup> d'un dérivé inorganique pentavalent, la concentration urinaire augmente de 35 µg/g de créatinine.

La présence d'une quantité mesurable d'antimoine dans l'urine est un indicateur d'exposition à l'antimoine, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous peuvent aider à déterminer si les personnes concernées ont été exposées à des niveaux d'antimoine plus élevés que ceux de la population générale.

### Concentrations d'antimoine urinaire dans la population française

Les niveaux urinaires d'antimoine sont présentés pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS. Le pourcentage de valeurs quantifiées d'antimoine était de 98,4 %, avec des LOD et LOQ d'antimoine qui étaient égales respectivement à 0,003 et 0,009 µg/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne d'antimoine urinaire était de 0,075 µg/g de créatinine (ou de 0,083 µg/L), avec une médiane égale à 0,072 µg/g de créatinine (0,087 µg/L) et le 95<sup>e</sup> percentile de 0,25 µg/g de créatinine (0,32 µg/L).

Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 0,49 µg/g de créatinine (ou 0,51 µg/L ; P99). Un participant présentait une valeur élevée égale à 6,95 µg/L. L'exclusion de l'analyse de cette personne, qui était un homme de 36 ans avait un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

| TABLEAU 18 |

**Distribution de l'antimoine urinaire ( $\mu\text{g/g}$  de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						IC 95 % P95
				10	25	50	75	90	95	
<b>Total</b>	1 991	<b>0,075</b>	[0,072-0,078]	0,033	0,048	0,072	0,120	0,180	<b>0,250</b>	[0,230-0,290]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,079</b>	[0,075-0,082]	0,035	0,051	0,075	0,125	0,192	<b>0,268</b>	[0,22-0,31]
Hommes	756	<b>0,071</b>	[0,067-0,076]	0,030	0,046	0,070	0,113	0,179	<b>0,239</b>	[0,19-0,29]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,074</b>	[0,071-0,078]	0,033	0,047	0,071	0,115	0,174	<b>0,215</b>	[0,18-0,25]
40 à 59	972	<b>0,074</b>	[0,070-0,079]	0,034	0,049	0,073	0,117	0,196	<b>0,264</b>	[0,21-0,31]
60 à 74	430	<b>0,078</b>	[0,072-0,085]	0,029	0,051	0,080	0,128	0,216	<b>0,285</b>	[0,23-0,34]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

| TABLEAU 19 |

**Distribution de l'antimoine urinaire ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						IC 95 % P95
				10	25	50	75	90	95	
<b>Total</b>	1 991	<b>0,083</b>	[0,080-0,086]	0,031	0,052	0,087	0,140	0,230	<b>0,320</b>	[0,290-0,340]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,074</b>	[0,071-0,078]	0,029	0,048	0,075	0,129	0,213	<b>0,274</b>	[0,24-0,30]
Hommes	756	<b>0,093</b>	[0,088-0,100]	0,037	0,057	0,096	0,156	0,249	<b>0,333</b>	[0,27-0,39]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,100</b>	[0,098-0,110]	0,042	0,061	0,102	0,170	0,263	<b>0,337</b>	[0,3-0,38]
40 à 59	972	<b>0,078</b>	[0,072-0,083]	0,028	0,050	0,082	0,127	0,224	<b>0,319</b>	[0,24-0,39]
60 à 74	430	<b>0,059</b>	[0,054-0,064]	0,023	0,036	0,062	0,099	0,156	<b>0,201</b>	[0,17-0,23]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## Comparaisons nationales et internationales

Les niveaux de concentrations urinaires d'antimoine observés dans la population française étaient similaires à ceux observés dans l'étude NHANES réalisée sur un échantillon représentatif de la population **américaine**, la dernière vague de collecte des échantillons urinaires dans la population ayant eu lieu en 2003 et 2004 [CDC 2009] et au **Canada** [INSPQ 2004 ; Santé Canada 2010]. Les études canadiennes ont été conduites en 2001 sur 318 personnes du Québec par l'Institut national de santé publique du Québec sur un échantillon d'adultes de la population générale, non exposés en milieu de travail (et résidant en zones urbaines, semi-urbaines et rurales) et entre 2007 et 2009 par Santé Canada sur un échantillon représentatif de la population canadienne âgée de 6 à 79 ans.

En revanche, des études plus anciennes menées en population générale en **Italie** [Minoia 1990] et aux **États-Unis** [Paschal 1998, sur un sous-échantillon de NHANES III] avaient trouvé des valeurs plus élevées, peut-être en raison de différences liées à l'ancienneté de l'étude (et notamment à la technique analytique de l'époque), la méthodologie, la population, ou l'exposition.

Des études chez de jeunes enfants ont également retrouvé des valeurs faibles d'antimoine, généralement inférieures à 0,5  $\mu\text{g/L}$  [Cullen 1998 ; Dezateux 1997].

Plusieurs enquêtes d'expositions aériennes à l'antimoine chez des ouvriers montrent des niveaux urinaires qui étaient bien plus élevés que ceux observés dans ENNS [Lavicoli 2002 ; Kentner 1995].

I TABLEAU 20 I

### Comparaison des concentrations urinaires d'antimoine dans la population générale en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne ou médiane	P95
<b>France</b> ENNS	2006-2007	18-74 ans	1 991	MG=0,075 µg/g cr. Med=0,083 µg/L	0,25 µg/g 0,32 µg/gL
<b>États-Unis</b> NHANES	2003-2004	≥20 ans	1 543	Med < LOD=0,07µg/L	0,28 µg/g
	2001-2002		1 559	MG=0,122 µg/g cr.	0,36 µg/g
[Paschal 1998]	1988-1994	6-88 ans	496	MG=0,67 µg/g cr.	2,82 µg/g
<b>Canada</b> [INSPQ 2004]	2001	18-65 ans	318	MG=0,122 µg/L	
				MG=0,05 µg/cr	0,17 µg/g
[Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans (ECMS)	3 475	MG=0,04µg/L	0,18 µg/L
<b>Italie</b> [Minoia 1990]	1989	Adultes (m ~ 41 ans)	360	M=0,77 µg/L	

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; cr. : créatinine.

### Facteurs associés aux niveaux urinaires d'antimoine

Les facteurs les plus souvent étudiés comme pouvant être associés à l'antimoine sont l'âge, le sexe, la consommation tabagique et de certains aliments. L'âge, le sexe et l'ostéoporose expliquaient 1,5 % de la variabilité du modèle. La région contribuait à 1,45 %, les facteurs d'exposition alimentaires d'origine végétale à 1 % et 0,42 % pour les facteurs alimentaires d'origine animale.

Dans l'étude ENNS, les niveaux urinaires d'antimoine ajustés sur divers facteurs (âge, région, diplôme, ostéoporose, facteurs alimentaires) ne différaient pas significativement selon le sexe, mais ils semblaient un peu plus élevées chez les femmes que chez les hommes ( $MG_{\text{Femmes}}=0,077 \mu\text{g/g}$  créatinine [0,073-0,080] vs  $MG_{\text{Hommes}}=0,074 \mu\text{g/g}$  créatinine [0,070-0,078], ns). À partir des données de l'étude NHANES 2001-2002 et 2003-2004, Scott *et al.* (2008) avaient signalé des niveaux urinaires d'antimoine plus élevés chez les femmes américaines.

La concentration d'antimoine variait de façon non linéaire avec l'âge ( $p < 0,001$  ; en moyenne 0,081 µg/g à 20 ans, 0,084 à 30 ans, 0,080 à 40 ans, 0,073 à 50 ans, 0,069 à 60 ans et 70 ans) ; les jeunes adultes étaient un peu plus imprégnés par l'antimoine que les adultes plus âgés. Pourtant, chez les personnes signalant une ostéoporose, qui sont en général des personnes d'un certain âge, les niveaux urinaires d'antimoine étaient un peu plus élevés. Le fait que l'antimoine urinaire soit plus élevé chez les individus jeunes a également été rapporté dans diverses études aux États-Unis [CDC 2009, Paschal 1998] et en Allemagne [Gebel 1998]. Ainsi, dans l'étude américaine NHANES 2001-2002, les moyennes d'antimoine urinaire ajustées étaient plus élevées dans le groupe âgé de 6-11 ans que dans celui âgé de 12-19 ans ou 20 ans et plus ; le groupe âgé de 12-19 ans avait également des niveaux plus élevés que le groupe âgé de 20 ans et plus. En 1998, Paschal avait déjà rapporté une corrélation négative entre les niveaux d'antimoine et l'âge.

Les niveaux urinaires d'antimoine des participants d'ENNS n'étaient pas influencés par la consommation de tabac. De même, Gebel *et al.* (1998) en Allemagne et Richter *et al.* (2009) aux États-Unis n'ont pas retrouvé d'association avec le tabagisme. En fait, Richter *et al.* (2009) avaient à partir des données de l'étude américaine NHANES, observé dans un premier temps des niveaux d'antimoine urinaire exprimés en µg/L plus élevés chez les fumeurs que chez les non fumeurs ; cette relation disparaissait après avoir rapporté les concentrations en µg/L à la créatinine urinaire.

L'imprégnation par l'antimoine peut être influencée par les expositions de nos modes de vie, en particulier de notre alimentation. Ainsi, la consommation de céréales (pain, biscottes, céréales, riz, pâtes, semoule) et de pommes de terre était associée à des concentrations urinaires d'antimoine plus élevées, mais n'expliquaient environ qu'1 % de la variabilité. La consommation de viande rouge, de volaille et des œufs était également associée au niveau d'antimoine mais expliquait seulement 0,42 % de la variabilité. L'analyse reposant sur des variables agrégées regroupant différents aliments, il est difficile de savoir si ce sont réellement ces aliments qui influencent les niveaux d'antimoine ou s'ils reflètent un apport alimentaire plus général. Par ailleurs, aucune relation n'a été observée avec le type d'eau consommée principalement.

## Valeur de référence

En l'absence de différence des concentrations urinaires d'antimoine selon le sexe et d'une variation minime avec l'âge, une valeur de référence pour l'ensemble de la population a été retenue.

La valeur de concentration en dessous de laquelle se situaient 95 % de l'ensemble de la population d'étude (95<sup>e</sup> percentile) était 0,25 µg/g de créatinine [0,230-0,290], avec des niveaux un peu supérieurs dans les classes d'âge plus élevées.

Au vu de ces résultats, la valeur de référence proposée pour l'antimoine urinaire est **0,30 µg/g de créatinine**.

Cette valeur est proche de la valeur (0,26 µg/g de créatinine) qui avait été retenue comme valeur de référence chez des enfants de la population en Irlande, en 1998 [Cullen 1998] et correspondait également au 95<sup>e</sup> percentile de la distribution.

## BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Diseases Registry). Toxicological profile for antimony and compounds. US department of Health and Human Services:1992:1-36. Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.html>

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC; 2009. 520 p.

Cullen A, Kiberd B, Matthew S T, Mayne P, Delves HT, O'Regan M. Antimony in blood and urine of infants. J Clin Pathol 1998;51(3):238-40.

Dezateux C, Delves HT, Stocks J, Wade A, Pilgrim L, Costeloe K. Urinary antimony in infancy. Arch Dis Child 1997;76:432-6.

Gebel T.W, Suchenwirth RHR., Bolten C, Dunkelberg HH. Human Biomonitoring of Arsenic and Antimony in Case of an Elevated Geogenic Exposure. Environ Health Persp 1998;106(1):33-9.

Available on: <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/106p33-39gebel/abstract.html>

Iavicoli I, Caroli S, Alimonti A, Petrucci F, Carelli G. Biomonitoring of a worker population exposed to low antimony trioxide levels. J Trace Elem Med Biol 2002;16:33-9.

Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques). Antimoine et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Mars 2006:1-47.

Leblanc JC, Volatier JL, Verger P, Guérin T. Étude de l'alimentation totale française. Mycotoxines, minéraux et éléments traces. Maisons-Alfort: Afssa-INRA. 2004; 68 p.

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Québec : INSPQ ; 2004. 95 p. et annexes.

Kentner M, Leinemann M, Schaller KH, Weltle D, Lenert G. External and internal antimony exposure in starter battery production. Int Arch Occup Environ Health 1995;67:119-23.

Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community I. A study of 46 elements in urine, blood, and serum of Italian subjects. Sci Total Environ 1990;95:89-105.

Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caldwell KL. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. Environ Res 1998;76(1):53-9.

Richter PA, Bishop EE, Wang J, Swahn MH. Tobacco Smoke Exposure and Levels of Urinary Metals in the U.S. Youth and Adult Population: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Int J Environ Res Public Health 2009;6:1930-46. doi:10.3390/ijerph6071930.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa : Santé Canada; 2010. 300 p.

Scott L, Nguyen L, Harris M. Referent Levels of Urinary Antimony, Barium, Cesium, and Molybdenum Concentrations in the U.S. Population. Epidemiology 2008;19(6):S366-S367. doi: 10.1097/01.ede.0000340460.25175.ae.

Shotyk W, Krachler M, Chen B. Contamination of Canadian and European bottled waters with antimony from PET containers. J Environ Monit 2006;8(2):288-92.

## Arsenic (As)

CAS N° 7440-38-2 ; masse atomique : 74,92

### INFORMATION GÉNÉRALE

#### Sources d'exposition et utilisations

L'arsenic est un métalloïde qui existe naturellement dans l'environnement mais provient également d'activités humaines. Dans l'environnement, l'arsenic s'associe à l'oxygène, le chlore et le soufre pour former des composés inorganiques. Chez les animaux et les plantes, il s'associe au carbone et à l'hydrogène pour former des composés organiques.

Il est largement réparti dans la croûte terrestre et est retrouvé sous forme minérale (inorganique) dans les roches, le sol, les sédiments, l'eau et l'air. Les principaux minerais contenant de l'arsenic sont les minerais d'or, de fer et de cuivre. En France, la mine d'or de Salsigne (Aude), renfermait des quantités relativement importantes d'arsenic. Par ailleurs, en France, il existe des zones géologiques riches en arsenic, qui sont situées pour la plupart dans des départements bordant les zones de socle (Allier, Puy-de-Dôme, Bas-Rhin et Haut-Rhin, Vosges, Moselle, Hautes-Pyrénées).

Les sources liées aux activités humaines sont principalement la fonderie et la métallurgie de métaux non ferreux et l'utilisation d'énergie fossile, en particulier du charbon. L'arsenic peut ainsi se retrouver dans l'eau ou les sols à partir de sites industriels ou de traitement des déchets. Il a de nombreux usages commerciaux. Il est utilisé dans la production d'alliages métalliques, du verre, dans la fabrication de composants électroniques, comme pigment (émaux, peinture, verre), pour le tannage des peaux et la naturalisation des animaux, pour le traitement protecteur du bois (CCA, association cuivre-chrome-arsenic), et comme médicament chez l'homme et l'animal (exemple : liqueur de Fowler). En agriculture, les composés arséniés ont principalement été utilisés comme insecticides, herbicides, fongicides. L'usage de l'arsenic comme fongicide en viticulture a cessé en 2001.

À distance de toute source de pollution, la concentration atmosphérique d'arsenic est généralement inférieure à 10 ng/m<sup>3</sup>. La fumée de cigarette contient de l'arsenic [EHC 224, 2001].

L'exposition de la population générale à l'arsenic est principalement alimentaire. Bien que la concentration d'arsenic varie selon le type d'aliment, dans la majorité des cas, la concentration d'arsenic inorganique présente dans les aliments est faible. Selon l'étude de l'alimentation totale française (EAT) de l'Afssa et de l'Inra, les apports quotidiens chez l'adulte sont, en moyenne, de 62 µg d'arsenic total ; ils sont cependant très variables, en fonction de la localisation géographique (sols plus ou moins riches en arsenic) et de la consommation de produits de la mer. En effet, le groupe des poissons, des mollusques et crustacés contribuent le plus à l'exposition de la population à hauteur respectivement de 49-50 % et de 8-13 %. Les apports alimentaires sont majoritairement constitués d'arsenic organique de faible toxicité, dont l'arsénocholine et l'arsénobétaïne, l'oxyde triméthylarsinique (TMAO) et des arsénosucres. L'arsenic peut être présent dans le vin probablement en raison de son usage ancien comme pesticide dans le traitement des vignes.

Contrairement à l'arsenic organique des produits de la mer, l'arsenic apporté par le sol et l'eau est inorganique et de toxicité élevée. Dans certaines régions du globe, le sol et l'eau consommée par les habitants sont très riches en arsenic inorganique. L'OMS, l'Union européenne et la France (en 2003) ont fixé la limite de concentration maximum de l'arsenic dans l'eau de boisson à 10 µg/L. L'arsenic du sol peut être une importante source de contamination des jeunes enfants, du fait de leur activité main-bouche.

#### Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

L'arsenic inorganique est bien absorbé au niveau digestif. Il est absorbé dans une moindre mesure au niveau respiratoire et faiblement au niveau cutané. Les dérivés inorganiques de l'arsenic sont principalement de deux types : pentavalents (As<sup>V</sup>) ou trivalents (As<sup>III</sup>). Les dérivés pentavalents sont les plus hydrosolubles et aussi les mieux absorbés, quelle que soit la voie considérée. L'absorption digestive est importante (45-95 % pour l'anhydride arsénieux (dérivé trivalent), 30 % pour le trisulfure). Les dérivés organiques sont moins facilement absorbés que les dérivés inorganiques de l'arsenic. L'absorption respiratoire est également élevée (40-85 %).

Dans le sang, les arsénates ( $As^V$ ) sont rapidement réduits en arsénites ( $As^{III}$ ) puis rapidement méthylés en MMA (acide monométhylarsinique), puis DMA (acide diméthylarsinique). La concentration érythrocytaire est trois fois plus élevée que la concentration plasmatique. L'arsenic est largement distribué dans presque tous les tissus. En cas d'exposition répétée, c'est dans les phanères, les poumons et la peau que les niveaux sont les plus élevés. L'arsenic passe difficilement la barrière hémato-encéphalique. En revanche, le placenta lui est perméable et des atteintes fœtales ont été observées lors d'intoxications de femmes enceintes.

Le métabolisme est principalement hépatique. L'arsenic trivalent est partiellement oxydé en dérivé pentavalent (et inversement les composés pentavalents sont partiellement réduits en trivalents). La principale voie métabolique est une méthylation de  $As^{III}$  en MMA et en DMA.

Il est éliminé rapidement dans les urines ; à faible dose ( $<1 \text{ mg/j}$ ), la demi-vie urinaire est d'environ trois à quatre jours ; elle est augmentée, en cas d'intoxication aiguë, en raison de l'inhibition du métabolisme.

Ce sont les métabolites méthylés (MMA et DMA) et les dérivés inorganiques (trivalents et pentavalents,  $As_i$ ) qui sont finalement éliminés dans les urines. Les dérivés inorganiques constituent 10 à 20 % de l'arsenic excrété ; cette fraction passe à 30-40 % en cas d'intoxication aiguë, en raison de l'inhibition de la méthylation.

L'arsenic organique, et en particulier l'arsénobétaine et l'arsénocholine, sont rapidement excrétés dans les urines sans avoir été métabolisés. Le DMA n'est pratiquement pas métabolisé non plus (moins de 5 % sont transformés en oxyde triméthylarsinique).

Les poissons, les coquillages, les crustacés, les algues et autres produits de la mer peuvent contenir diverses formes d'arsenic organique. Ainsi, leur consommation peut conduire à l'élimination urinaire de DMA.

### Effets sanitaires

Contrairement à la plupart des dérivés organiques de l'arsenic qui sont considérés comme peu toxiques, les composés inorganiques présentent une forte toxicité, avec une toxicité supérieure pour l'arsenic trivalent (III, arsénites) à celle de l'arsenic pentavalent (V, arsénates).

L'intoxication chronique par l'arsenic inorganique a été observée dans plusieurs études, au Bengale, à Taïwan, au Chili, en Mongolie, le plus souvent chez des personnes contaminées par l'arsenic d'origine hydrique.

Le principal risque de l'exposition répétée à de faibles doses est l'apparition d'un cancer. Le CIRC a classé l'arsenic dans le groupe 1 des substances certainement cancérogènes pour l'espèce humaine. Le classement dans l'Union européenne est équivalent (catégorie 1). L'arsenic inorganique est principalement responsable de cancers cutanés (épithéliomas baso- et spinocellulaires). Il induit également des cancers des voies urinaires, de la vessie et des reins, des angiosarcomes hépatiques et des cancers broncho-pulmonaires.

Les principaux effets non cancérogènes de l'arsenic inorganique sont :

- dermatologiques : colorations cutanées, hyperkératoses, éruptions ; certaines atteintes de la peau et des phanères sont caractéristiques de l'intoxication arsenicale : mélanodermie, hyperkératose palmo-plantaire et/ou maladie de Bowen ;
- neurologiques : neuropathies centrales et périphériques ;
- hématologiques : cytopénies ;
- cardio-vasculaires : cardiomyopathies, hypertension artérielle, maladies ischémiques myocardiques et cérébrales, artériopathies ; dans certaines régions où l'eau destinée à la consommation humaine est riche en arsenic, on a observé une prévalence élevée d'un syndrome associant phénomène de Raynaud, acrocyanose et thromboangéite oblitérante des orteils dénommé "black foot disease" ;
- hépatiques : fibrose ;
- endocriniens : diabète ;
- et sur le développement. Plusieurs études récentes impliquent également l'arsenic dans une augmentation de la mortalité fœtale et néonatale.

L'US-EPA propose une valeur toxicologique de référence (RfD) de  $0,3 \mu\text{g/kg/j}$  pour la protection contre les effets cutanés non cancéreux de l'exposition à l'arsenic inorganique par voie orale.

En milieu professionnel, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) de l'arsenic en France est de  $200 \mu\text{g/m}^3$ . Elle est beaucoup plus élevée que dans la plupart des autres pays développés (égale à  $10 \mu\text{g/m}^3$ , dans la plupart d'entre eux).

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES D'ARSENIC

La surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic inorganique repose sur le dosage urinaire de l'arsenic inorganique ( $As_i$ ), et de ses dérivés méthylés, l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA). En dehors des situations d'intoxication aiguë, l'arsenic total n'est pas utilisable car ses concentrations dans les liquides biologiques sont trop influencées par les apports alimentaires d'arsenic organique.

Les niveaux d'arsenic urinaire reflètent des expositions récentes (jours précédents) et sont modérément ou fortement corrélés avec l'apport arsenical par l'eau potable et l'alimentation [Ahsan 2000 ; Pellizzari et Clayton 2006 ; OMS 2001].

La variation quotidienne de l'arsenic urinaire corrigée par la créatinine est relativement faible quand l'apport est constant [Calderon 1999]. Une concentration urinaire élevée de l'ensemble  $As_i$ +MMA+DMA indique généralement une contamination récente par l'arsenic inorganique ; cependant, une augmentation modérée de la concentration urinaire de cet ensemble peut aussi résulter de la consommation de produits de la mer qui apportent du DMA, excrété sous forme inchangée.

Le prélèvement est fait de préférence le matin, au réveil, pour éviter les contaminations externes. Il faut recommander aux intéressés d'éviter de consommer des produits de la mer (qui contiennent du DMA) au cours des deux-trois jours précédents ; cela peut entraîner une augmentation de l'excrétion urinaire de DMA, qui peut être interprétée faussement comme une exposition à l'arsenic inorganique toxique. Il n'est pas utile de doser l'arsenic organique d'origine alimentaire (poissons, crustacés) dont la toxicité est faible et qui est éliminé pour la majeure partie sous forme inchangée dans les urines.

La confrontation des données d'arsenic total et de l'arsenic inorganique et de ses dérivés MMA et DMA contribue à vérifier le respect de cette recommandation ; en effet, des valeurs élevées d'arsenic total et des valeurs modérées d' $As_i$ +MMA+DMA indiquent une consommation d'arsenic organique dont une des sources les plus fréquentes est le poisson ou les produits de la mer.

Dans les conditions de respect des recommandations alimentaires, chez les individus qui ne sont pas exposés à l'arsenic inorganique, la concentration de l'ensemble  $As_i$ +MMA+DMA est généralement inférieure à 15, voire 10  $\mu\text{g/L}$ , bien que des valeurs plus élevées aient été rapportées [National Research Council 2001]. Au Japon, elle peut dépasser 50  $\mu\text{g/g}$  de créatinine en raison de la forte consommation par les Japonais de poissons, d'algues et de coquillages.

Dans une étude au Bangladesh, il a été montré que les niveaux d'arsenic urinaire étaient un meilleur facteur prédictif pour le risque de lésions cutanées liées à l'arsenic que ne l'étaient les niveaux d'arsenic dans l'eau potable [Ahsan 2000]. En conséquence, les niveaux d'arsenic urinaire ont été retenus comme un bon biomarqueur de la dose interne [OMS 2001].

Dans le milieu professionnel, des expositions de huit heures à 10, 50 et 100  $\mu\text{g/m}^3$ , peuvent entraîner des excrétions respectivement d'environ 50, 90 et 130  $\mu\text{g/L}$ . Les valeurs limites proposées pour l'excrétion urinaire de la somme  $As_i$  + MMA + DMA sont de 50  $\mu\text{g/g}$  créatinine en France (en fin de semaine, Biotox), 50  $\mu\text{g/L}$  en Suisse, 35  $\mu\text{g/L}$  aux États-Unis [ACGIH 1996] et au Québec, 5,2  $\mu\text{g/L}$  en Finlande.

Les effets cancérogènes de l'arsenic sont généralement considérés comme des effets sans seuil, autrement dit toute exposition augmente le risque de leur survenue.

Les données collectées dans cette étude et présentées ci-dessous fournissent une distribution de référence qui permet de déterminer si des personnes ont été vraiment exposées à des niveaux d'arsenic plus élevés que ceux observés dans la population générale.

## Concentrations d'arsenic urinaire dans la population française

Les concentrations urinaires d'arsenic, estimées pour la population française de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de participants adultes d'ENNS, sont présentées pour l'arsenic total et pour la somme de l'arsenic inorganique et ses dérivés méthylés, MMA et DMA. Les distributions présentées ci-dessous sont estimées à partir de données concernant des personnes ayant déclaré avoir respecté les recommandations alimentaires, c'est-à-dire ne pas avoir consommé de produits de la mer trois jours avant le prélèvement.

Les dosages de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés d'une part et de l'arsenic total d'autre part ont été effectués dans deux laboratoires différents, si bien que l'effectif pour lequel les concentrations de créatinine ne respectent pas les recommandations OMS (<0,3 g/L ou >3g/L) diffère de 15 sujets.

Les distributions sont présentées en fonction de facteurs susceptibles d'influencer les concentrations urinaires d'arsenic, à savoir l'âge, le sexe, la consommation de poisson, de coquillages et crustacés, du type d'eau consommée principalement (eau embouteillée, du robinet, ou en proportion équivalente), sachant que certaines eaux embouteillées peuvent être riches en arsenic, et la consommation de vin (en raison d'usage passé de pesticides à base d'arsenic). Cet aspect sera développé dans le paragraphe sur les facteurs associés à l'arsenic.

## ARSENIC INORGANIQUE ET SES MÉTABOLITES MÉTHYLÉS (As<sub>i</sub>+MMA+DMA)

Les niveaux urinaires de la somme de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés MMA et DMA sont présentés pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 500 participants adultes d'ENNS. Vingt-sept valeurs étaient inférieures à la limite de quantification (LOQ=0,75 µg/L) et 22 valeurs étaient inférieures à la limite de détection (LOD=0,50 µg/L), soit moins de 3,5 % de valeurs censurées. Ces valeurs ont été remplacées selon la règle établie (voir dans la partie "Méthodes", "Traitement des données censurées à gauche"), par (LOQ+LOD)/2 quand la valeur était inférieure à la LOQ et par LOD/2 quand la valeur était inférieure à la LOD.

Comme indiqué dans les tableaux, la concentration moyenne d'arsenic inorganique urinaire était de 3,34 µg/g de créatinine (3,75 µg/L), avec une médiane égale à 3,53 µg/g de créatinine (4,03 µg/L) et le 95<sup>e</sup> percentile de 8,9 µg/g de créatinine (10,68 µg/L).

### Valeurs élevées

Seulement 2,8 % des personnes de la population présentaient des concentrations d'arsenic inorganique (et MMA, DMA) supérieures à 10 µg/g de créatinine, 1,2 % présentaient des concentrations au-delà de 15 µg/g de créatinine, 1 % d'entre elles dépassaient la valeur de 18 µg/g cr. La valeur maximale restait modérée puisqu'elle est égale à 34,2 µg/g de créatinine, c'est-à-dire inférieure au seuil de 35 µg/g de créatinine préconisé dans le milieu professionnel (valeur américaine de l'ACGIH, plus conservatrice que la valeur guide française).

Parmi les 61 personnes de l'échantillon ayant les concentrations d'arsenic inorganique supérieures à 10 µg/g de créatinine, 42 personnes étaient âgées de plus de 50 ans, dont 7 hommes avec des concentrations comprises entre 19 et 34,2 µg/g de créatinine et 7 femmes, avec une valeur maximale égale à 32,1 µg/g de créatinine. Cinq personnes (dont 4 en dessous de 15 µg/g créatinine) ont déclaré pratiquer une activité de loisir susceptible de les exposer à l'arsenic et 21 autres étaient des consommateurs d'eau riche en arsenic.

Malgré les recommandations, il est vraisemblable que les personnes avec des concentrations supérieures à 15 µg/g de créatinine aient consommé récemment du poisson, car elles avaient également des valeurs importantes pour l'arsenic total (toutes supérieures à 40 µg/g cr. (sauf cinq supérieures à 25 µg/g), voire supérieures à 100 µg/g de créatinine).



| TABLEAU 21 |

**Distribution de l'arsenic inorganique urinaire et ses métabolites (As<sub>i</sub>+MMA+DMA en µg/g de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						IC 95 % P95
				10	25	50	75	90	95	
<b>Total</b>	1 500	<b>3,34</b>	[3,23-3,45]	1,44	2,28	3,53	5,07	7,63	<b>8,90</b>	[8,50-9,38]
<b>Sexe</b>										
Femmes	949	<b>3,42</b>	[3,24-3,60]	1,45	2,38	3,67	5,28	7,86	<b>9,17</b>	[8,48-9,86]
Hommes	551	<b>3,27</b>	[3,11-3,43]	1,43	2,19	3,41	4,73	7,46	<b>8,56</b>	[7,97-9,15]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	444	<b>2,94</b>	[2,82-3,06]	1,38	2,15	3,21	4,34	6,11	<b>7,42</b>	[6,81-8,03]
40 à 59	740	<b>3,64</b>	[3,42-3,88]	1,58	2,43	3,85	5,66	8,35	<b>9,62</b>	[8,11-11,13]
60 à 74	316	<b>3,71</b>	[3,40-4,05]	1,62	2,59	3,68	6,03	8,18	<b>9,63</b>	[7,26-12,00]
<b>Poisson</b>										
Une fois par mois ou moins	218	<b>2,66</b>	[2,37-2,97]	1,00	1,35	2,40	3,47	4,37	<b>5,38</b>	[4,16-6,60]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	843	<b>3,39</b>	[3,25-3,53]	1,36	2,03	3,07	4,61	6,93	<b>8,28</b>	[7,22-9,34]
Deux fois par semaine ou plus	392	<b>3,76</b>	[3,52-4,02]	1,71	2,46	3,76	5,46	8,13	<b>8,93</b>	[8,48-9,38]
<b>Coquillages et crustacés</b>										
Une fois par mois ou moins	393	<b>2,81</b>	[2,64-2,99]	1,07	1,57	2,70	4,36	5,93	<b>7,07</b>	[6,11-8,03]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	900	<b>2,97</b>	[3,33-3,66]	1,38	2,18	3,38	4,83	7,04	<b>8,50</b>	[6,99-10,01]
Deux fois par semaine ou plus	153	<b>4,05</b>	[3,74-4,40]	1,71	2,83	3,60	5,50	8,35	<b>9,46</b>	[8,95-9,97]
<b>Type d'eau bu principalement</b>										
Eau du robinet	451	<b>3,24</b>	[3,03-3,35]	1,42	2,17	3,48	4,97	7,03	<b>8,47</b>	[7,45-9,49]
Les deux	494	<b>3,33</b>	[3,11-3,58]	1,49	2,27	3,55	5,31	7,74	<b>8,89</b>	[8,01-9,77]
Eau embouteillée	515	<b>3,38</b>	[3,22-3,56]	1,42	2,37	3,51	4,91	7,87	<b>9,10</b>	[8,04-10,16]
<b>Consommation de vin</b>										
Jamais	670	<b>3,07</b>	[2,90-3,26]	1,37	2,20	3,33	4,79	7,12	<b>8,41</b>	[7,98-8,84]
Un verre par semaine ou moins	99	<b>3,31</b>	[2,93-3,76]	1,26	1,73	3,66	5,06	8,18	<b>8,39</b>	[6,94-9,84]
Deux à six verres par semaine	444	<b>3,50</b>	[3,32-3,69]	1,68	2,35	3,60	5,20	7,56	<b>8,95</b>	[7,79-10,11]
Un verre par jour ou plus	277	<b>3,85</b>	[3,55-4,16]	1,58	2,64	3,76	5,82	8,51	<b>9,83</b>	[7,34-12,32]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

| TABLEAU 22 |

**Distribution de l'arsenic inorganique urinaire et ses métabolites (As<sub>i</sub>+MMA+DMA en µg/L) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						IC 95 % P95
				10	25	50	75	90	95	
<b>Total (18-74 ans)</b>	1 500	<b>3,75</b>	[3,61-3,90]	1,52	2,54	4,03	6,26	9,03	<b>10,68</b>	[9,95-11,50]
<b>Sexe</b>										
Femmes	949	<b>3,31</b>	[3,13-3,49]	1,29	2,19	3,52	5,53	7,90	<b>9,80</b>	[9,04-10,56]
Hommes	551	<b>4,27</b>	[4,03-4,53]	1,87	2,85	4,50	6,76	9,55	<b>11,49</b>	[9,78-13,20]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	444	<b>4,07</b>	[3,88-4,27]	1,79	2,75	4,49	6,60	9,14	<b>10,72</b>	[9,43-12,01]
40 à 59	740	<b>3,88</b>	[3,64-4,15]	1,53	2,72	4,13	6,29	9,26	<b>11,39</b>	[10,31-12,47]
60 à 74	316	<b>2,91</b>	[2,63-3,22]	1,07	1,94	2,91	4,60	7,62	<b>9,39</b>	[8,41-10,37]
<b>Poisson</b>										
Une fois par mois ou moins	218	<b>2,97</b>	[2,62-3,35]	1,00	2,15	3,02	5,18	8,25	<b>9,94</b>	[5,73-14,15]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	843	<b>3,83</b>	[3,65-4,02]	1,53	2,56	4,16	6,32	8,99	<b>10,68</b>	[9,62-11,74]
Deux fois par semaine ou plus	392	<b>4,12</b>	[3,82-4,44]	1,77	2,73	4,34	6,58	9,64	<b>11,43</b>	[10,57-12,29]
<b>Coquillages et crustacés</b>										
Une fois par mois ou moins	393	<b>3,25</b>	[2,99-3,51]	1,18	2,23	3,50	5,68	7,62	<b>9,18</b>	[7,69-10,67]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	900	<b>3,90</b>	[3,68-4,12]	1,54	2,61	4,27	6,36	9,32	<b>10,72</b>	[9,80-11,64]
Deux fois par semaine ou plus	153	<b>4,17</b>	[3,76-4,62]	1,91	2,90	4,27	6,66	9,07	<b>11,99</b>	[11,72-12,26]
<b>Type d'eau bu principalement</b>										
Eau du robinet	451	<b>3,77</b>	[3,50-4,07]	1,47	2,55	4,15	6,29	9,29	10,68	[9,70-11,66]
Les deux	494	<b>3,55</b>	[3,30-3,82]	1,48	2,41	3,82	6,00	8,27	9,90	[8,78-11,02]
Eau embouteillée	515	<b>3,84</b>	[3,61-4,08]	1,52	2,52	3,98	6,31	9,16	12,39	[10,33-14,45]
<b>Consommation de vin</b>										
Jamais	670	<b>3,45</b>	[3,25-3,67]	1,23	2,34	3,71	6,04	8,82	<b>10,17</b>	[9,23-11,11]
Un verre par semaine ou moins	99	<b>3,50</b>	[3,02-4,06]	1,22	2,33	3,60	5,66	9,16	<b>10,73</b>	[7,71-13,75]
Deux à six verres par semaine	444	<b>3,84</b>	[3,60-4,09]	1,62	2,79	4,13	5,92	8,29	<b>9,94</b>	[9,04-10,84]
Un verre par jour ou plus	277	<b>4,53</b>	[4,10-5,00]	1,68	2,59	4,73	7,65	9,88	<b>13,88</b>	[10,84-16,92]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## ARSENIC TOTAL

Les niveaux urinaires d'arsenic total sont présentés pour la population adulte à partir d'un échantillon de 1 515 participants d'ENNS. Excepté deux valeurs inférieures à la LOD, toutes les valeurs d'arsenic total ont pu être quantifiées, avec des LOD et des LOQ égales respectivement à 0,02 et 0,06 µg/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne d'arsenic total urinaire était de 11,96 µg/g de créatinine (ou de 13,42 µg/L), avec une médiane égale à 10,72 µg/g de créatinine (12,68 µg/L) et le 95<sup>e</sup> percentile de 61,29 µg/g de créatinine (72,75 µg/L).

TABLEAU 23 I

### Distribution de l'arsenic total urinaire (µg/g de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total (18-74 ans)</b>	1515	<b>11,96</b>	[11,41-12,53]	4,29	6,42	10,72	21,69	40,37	61,29	[55,46-63,95]
<b>Sexe</b>										
Femmes	953	<b>12,06</b>	[11,39-12,78]	4,31	6,43	11,31	21,10	38,67	63,23	[56,02-70,44]
Hommes	562	<b>11,85</b>	[10,93-12,84]	4,27	6,42	9,90	22,19	42,46	58,74	[51,74-65,74]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	451	<b>9,71</b>	[9,11-10,36]	3,59	5,40	8,41	17,36	31,21	43,91	[40,66-47,16]
40 à 59	747	<b>13,23</b>	[12,40-14,11]	4,52	7,05	12,15	25,04	44,33	63,99	[57,66-70,32]
60 à 74	317	<b>15,31</b>	[13,67-17,15]	5,54	8,49	14,19	24,07	83,02	83,02	[51,86-114,18]
<b>Poisson</b>										
Une fois par mois ou moins	403	<b>8,43</b>	[7,61-9,34]	3,17	4,95	7,77	12,97	26,60	39,63	[33,99-45,27]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	906	<b>11,63</b>	[10,91-12,40]	4,31	6,29	10,33	20,84	37,86	59,94	[52,37-67,51]
Deux fois par semaine ou plus	154	<b>17,14</b>	[15,87-18,51]	6,62	9,39	15,73	29,18	57,39	71,81	[61,05-82,57]
<b>Coquillages et crustacés</b>										
Une fois par mois ou moins	222	<b>9,14</b>	[8,32-10,04]	3,28	4,86	7,80	14,95	34,34	45,86	[36,47-55,25]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	846	<b>12,77</b>	[12,07-13,51]	4,81	7,15	11,72	21,72	39,27	63,16	[54,36-71,96]
Deux fois par semaine ou plus	401	<b>17,45</b>	[15,32-19,48]	5,27	8,80	14,77	29,01	58,26	98,85	[76,17-121,53]
<b>Type d'eau bu principalement</b>										
Eau du robinet	452	<b>11,05</b>	[9,99-12,23]	3,76	5,44	9,72	21,28	36,95	60,38	[46,6-74,16]
Les deux	500	<b>12,65</b>	[11,81-13,55]	4,53	6,93	11,27	22,42	44,10	62,54	[58,97-66,11]
Eau embouteillée	525	<b>12,10</b>	[11,31-12,94]	4,57	6,55	10,52	21,63	40,66	57,98	[43,75-72,21]
<b>Consommation de vin</b>										
Jamais	674	<b>10,26</b>	[9,56-11,01]	3,78	5,88	9,01	17,91	33,53	46,36	[41,73-50,99]
Un verre par semaine ou moins	97	<b>16,05</b>	[13,55-19,01]	5,15	8,18	16,18	27,48	49,81	61,46	[59,56-63,36]
Deux à six verres par semaine	453	<b>12,73</b>	[11,75-13,80]	4,57	6,99	12,39	22,00	39,46	52,21	[37,67-66,75]
Un verre par jour ou plus	281	<b>14,94</b>	[13,37-16,69]	4,85	7,97	12,52	26,40	61,08	77,68	[59,84-95,52]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

**Distribution de l'arsenic total urinaire ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total (18-74 ans)</b>	1 515	<b>13,42</b>	[12,77-14,09]	4,22	7,17	12,68	24,48	50,14	72,75	[63,74-76,49]
<b>Sexe</b>										
Femmes	953	<b>11,63</b>	[10,91-12,40]	3,54	6,06	11,11	20,66	42,02	61,74	[55,86-67,62]
Hommes	562	<b>15,54</b>	[14,32-16,87]	5,24	8,52	14,44	29,06	56,41	76,43	[72,41-80,45]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	451	<b>13,60</b>	[12,64-14,64]	4,50	7,27	12,61	27,94	50,22	67,37	[61,67-73,07]
40 à 59	747	<b>15,17</b>	[13,26-15,15]	4,51	7,67	13,67	25,60	49,85	75,68	[64,88-86,48]
60 à 74	317	<b>11,61</b>	[10,27-13,13]	3,45	5,92	11,00	21,46	44,48	78,76	[54,02-103,5]
<b>Poisson</b>										
Une fois par mois ou moins	403	<b>9,59</b>	[8,61-10,67]	3,03	5,47	9,39	16,00	32,11	51,61	[28,09-75,13]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	906	<b>13,21</b>	[12,37-14,12]	4,56	7,22	12,43	23,83	48,56	69,58	[61,17-77,99]
Deux fois par semaine ou plus	154	<b>18,10</b>	[16,69-19,64]	5,48	9,97	17,89	35,96	60,65	76,31	[64,71-87,91]
<b>Coquillages et crustacés</b>										
Une fois par mois ou moins	222	<b>10,51</b>	[9,63-11,47]	3,25	5,52	10,42	18,83	38,98	60,46	[47,21-73,71]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	846	<b>14,25</b>	[13,38-15,18]	4,74	7,82	13,17	27,19	50,54	68,50	[63,58-73,42]
Deux fois par semaine ou plus	401	<b>17,98</b>	[15,41-20,97]	5,58	9,06	15,92	32,18	78,93	99,42	[67,14-131,7]
<b>Type d'eau bu principalement</b>										
Eau du robinet	452	<b>12,55</b>	[11,45-13,74]	3,76	6,26	11,94	24,60	46,71	70,69	[62,56-78,82]
Les deux	500	<b>13,37</b>	[12,34-14,49]	4,14	6,72	13,14	24,76	49,32	66,02	[59,38-72,66]
Eau embouteillée	525	<b>14,06</b>	[13,01-15,19]	4,50	7,50	12,68	24,52	50,34	74,34	[63,76-84,92]
<b>Consommation de vin</b>										
Jamais	674	<b>11,59</b>	[10,72-12,53]	3,41	6,17	11,14	21,00	43,10	60,41	[52,3-68,52]
Un verre par semaine ou moins	97	<b>16,62</b>	[13,70-20,15]	5,28	8,52	14,73	36,66	60,87	70,62	[56,53-84,71]
Deux à six verres par semaine	453	<b>13,99</b>	[12,86-15,23]	4,60	7,61	13,34	24,05	50,49	69,83	[60,09-79,57]
Un verre par jour ou plus	281	<b>17,32</b>	[15,43-19,45]	5,44	9,24	15,11	33,64	62,89	92,02	[72,73-111,31]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

**Valeurs élevées**

Il a été constaté que 1 % des personnes de la population d'étude présentaient des résultats de dosages supérieurs à 115,6  $\mu\text{g/g}$  de créatinine (99<sup>e</sup> percentile).

Dans l'échantillon, 3 personnes avaient des concentrations comprises entre 180 et 183,6  $\mu\text{g/g}$  de créatinine, cette dernière valeur étant le maximum. Les concentrations d'arsenic total au delà de 115,6  $\mu\text{g/g}$  cr. ont été observées majoritairement chez des personnes de plus de 50 ans (18 sur 22), dont neuf hommes avec des concentrations comprises entre 115 et 181  $\mu\text{g/g}$  de créatinine et 13 femmes, avec une valeur maximale égale à 183,6  $\mu\text{g/g}$  de créatinine.

La différence de concentration entre les valeurs d'arsenic total et d'arsenic inorganique, et la spéciation de l'arsenic (ASi, MMA, DMA) pour les valeurs supérieures à 10  $\mu\text{g/L}$  montraient la présence importante de l'arsenic organique (peu toxique) chez ces personnes et donc vraisemblablement une consommation récente de produits de la mer, malgré les recommandations de non consommation dans les 72 heures précédant le prélèvement d'urine. Signalons, par ailleurs, qu'11 personnes étaient des consommateurs d'eau embouteillée riche en arsenic.

## Comparaisons nationales et internationales

Si, par le passé, l'exposition à l'arsenic a été évaluée par le dosage de l'arsenic total, qui est assez simple, le recours au dosage de l'arsenic inorganique et ses dérivés méthylés est de plus en plus fréquent dans les études, car plus approprié pour estimer l'exposition de la population à l'arsenic minéral (inorganique) plus toxique.

Le tableau ci-dessous présente la comparaison des résultats observés pour l'arsenic total et l'arsenic inorganique et ses dérivés méthylés (Asi+MMA+DMA) en France et à l'étranger.

Les concentrations urinaires d'arsenic inorganique de l'étude ENNS sont similaires à celles observées dans deux études **françaises** dans le sud (région de Salsigne) et dans l'est de la France (Lorraine).

La première étude française a été réalisée en 1997 auprès de 681 personnes (478 exposées/203 non exposées) dans la région de **Salsigne** près de Carcassonne [Fréry 2000], située près d'un complexe industriel et minier et contaminée par l'arsenic. L'exposition à l'arsenic des résidents de la région avait été étudiée par le dosage urinaire de l'arsenic inorganique urinaire et ses dérivés méthylés. La consigne de non-consommation de produits de la mer dans les jours précédant le prélèvement avait été bien suivie. Les résultats des dosages étaient similaires à ceux rencontrés habituellement en population générale. Cependant, seuls des sujets de la zone exposée (3,8 %) dépassaient la valeur de 15 µg/g de créatinine. Ces dépassements étaient faibles, puisque inférieurs à 25 µg/g hormis un sujet et seuls 5 d'entre eux dépassaient 20 µg/g. En zone non exposée, la concentration moyenne d'arsenic inorganique chez les adultes était de 3,1 µg/g de créatinine.

Dans une autre étude réalisée dans l'Est de la France (en **Lorraine**) en 2007 auprès de 322 personnes (dont 214 adultes) résidant dans une zone où le sol est naturellement riche en arsenic, l'Asi+MMA+DMA ont été dosés dans l'urine. Les concentrations observées dans la population adulte étaient similaires à celles de l'étude ENNS avec une valeur maximale de 28,2 µg/g de créatinine [Fillol 2010].

Par ailleurs, une étude réalisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments [Afssa ; Sirot 2009] a documenté l'exposition à l'arsenic chez 382 forts consommateurs de produits de la mer résidant dans quatre régions côtières et n'ayant pas reçu de consigne particulière sur leur consommation les jours précédant le prélèvement urinaire. Comme attendu, ces consommateurs présentaient une concentration moyenne élevée d'arsenic total urinaire, de l'ordre de 90 µg/g cr. et d'environ 25 µg/g cr. pour la somme Asi+MMA+DMA, confirmant ainsi la nécessité des recommandations alimentaires avant le recueil du prélèvement. Cette étude focalisée sur l'apport alimentaire de l'arsenic chez les forts consommateurs de produits de la mer, et donc concernant essentiellement l'arsenic organique, ne peut servir de comparaison avec l'étude ENNS qui porte essentiellement sur l'exposition à l'arsenic minéral.

**À l'étranger**, les concentrations d'arsenic total étaient plus faibles aux États-Unis, où il a été montré la contribution majeure du DMA et de l'arsénobétaïne à l'arsenic total [CDC 2009, Caldwell 2009]. Elles étaient similaires, voire un peu plus élevées au Canada dans l'ECMS réalisée sur un échantillon représentatif de la population en 2007-2009 [Santé Canada 2010].

En revanche, les concentrations urinaires d'arsenic inorganique et ses dérivés méthylés étaient similaires à celles observées en **Allemagne** [Becker 2002] dans l'étude GerES III de 1998 réalisée sur un échantillon représentatif de la population adulte et en **République tchèque** auprès de 194 adultes âgés de 20 à 45 ans et de 190 enfants âgés de 8 à 10 ans issus de quatre régions différentes [Spevackova 2002]. Elles étaient également similaires à celles de la **population américaine** et canadienne. Par rapport aux données américaines, elles étaient même un peu inférieures en France (médiane égale à 3,53 µg/g cr, *versus* 6,0 µg/g cr. aux États-Unis). Le DMA représentait l'essentiel de l'arsenic urinaire tant dans la présente étude que dans NHANES 2003-2004. La comparaison avec les données de 2001 de l'Institut national de santé publique du Québec montre des valeurs un peu plus élevées chez les **Canadiens** [INSPQ 2004], alors que des données plus récentes dans le cadre d'une étude réalisée dans deux zones exposée et non exposée à de l'arsenic, signale une médiane d'arsenic urinaire des individus contrôles au cours de cinq campagnes de mesures (485 dosages chez 108 individus) très similaire à celle observée dans ENNS [Gagné 2007].

Des concentrations très élevées d'arsenic urinaire ont été observées au sein de diverses populations, en Roumanie, au Mexique, au Bangladesh, à Taïwan et en Mongolie chinoise, dans des régions où l'eau est riche en arsenic [Aposhian 2000 ; Valenzuela 2005 ; Ahsan 2000 ; Caldwell 2008 ; Sun 2007]. Ainsi, au **Mexique**, des habitants de la région de Zimapan où l'eau est riche en arsenic (de l'ordre de 115 µg/L) présentaient des concentrations d'arsenic inorganique en moyenne de 85 µg/g cr, soit environ 25 fois plus élevées que celles observées dans la population française. En Chine, en **Mongolie** intérieure, les moyennes urinaires d'arsenic inorganique de certains résidents variaient de 9 µg/g cr dans le groupe non exposé à 632 µg/g dans le groupe le plus exposé où les concentrations d'As dans l'eau destinée à la consommation humaine pouvaient atteindre 160 µg/L.

TABLEAU 25 I

Comparaison des concentrations urinaires d'arsenic dans la population générale en France et à l'étranger

	Pays	Année	Population	N	Statistiques	
					MG ou Med	P95
<b>As total</b>	<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1 515	MG=11,96 µg/g cr. Med=10,7 µg/g cr. MG=13,42 µg/L	61,3 µg/g
	<b>États-Unis</b> [CDC 2009]	2003-2004	≥20 ans NHANES	1 542	MG=8,64 µg/g cr. Med=7,47 µg/g cr. MG=8,4 µg/L	53,9
	<b>Canada</b> [INSPQ 2004] [Santé Canada 2010]	2001 2007-2009	18-65 ans 20-79 ans (ECMS)	318 3 466	MG=18 µg/L MG ~15 µg/g cr.	75 µg/g cr.
<b>Asi+DMA+MMA</b>	<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1 500	MG=3,34 µg/g cr. Med=3,53 µg/g cr. MG=3,75 µg/L	8,9 µg/g
	[Fréry 2000]	1997	Adultes et enfants Salsigne	681 dont 203 non exposés	MG=3,1 µg/g cr.	
	[Fillol 2010]	2007	Adultes >18 ans Lorraine	214 adultes	MG=4,5 µg/g cr. MG=3,6 µg/L	13,4 11,3
	<b>Allemagne</b> [Becker 1999]	1998	18-69 ans GerES III	4 730	MG=3,08 µg/g cr. Med=3,00 µg/g cr. MG=3,92 µg/L	15,8 µg/g 18,9 µg/L
	[Becker 2002]	1990-1992	18-69 ans GerES II	4 741	MG=4,6 µg/L Med=4,9 µg/L	
	[Becker 2008]	2003-2006	3-14 ans GerES IV	1 734	MG=4,4 µg/L Med=4,5 µg/L	14,0
	[Link 2007]	1996-1997	Enfants (École élémentaire)	1 318	Med=4,0 µg/L	13
		1998-1999	Baden Wurtemberg	1 253	Med=2,5 µg/L	17
		2000-2001		1 279	Med=4,1 µg/L	13,4
		2002-2003		508	Med=4,6 µg/L	19,4
	<b>Canada</b> [INSPQ 2004]	2001	18-65 ans	318	MG=7,5 µg/L	
	[Gagné 2007]	2006	Adultes et enfants	108 non exposés	Med=3,3 µg/L Ma=4,3 µg/L	
	<b>Mexique</b> As hydrique [Valenzuela 2005]	2000	15-51 ans	104	MG=85 µg/g cr.	
	<b>Mongolie</b> As hydrique [Sun 2007]	2006	31-38 ans	126 ; Exposés 1 Exposés 2 Référénts	MG <sub>expo1</sub> =249µg/gcr. MG <sub>expo2</sub> =632µg/gcr. MG <sub>ref</sub> = 9,1 µg/g cr.	

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; cr. : créatinine.

En conclusion, les niveaux urinaires d'arsenic dans la population française, et en particulier d'arsenic inorganique (Asi+MMA+DMA), qui est le meilleur biomarqueur pour estimer l'exposition récente à l'arsenic minéral, essentiellement d'origine environnementale, étaient relativement bas et se situaient dans la moyenne basse au niveau international au vue des données disponibles.

## Facteurs associés aux niveaux urinaires d'arsenic inorganique incluant MMA et DMA

L'étude ENNS montre que parmi les facteurs étudiés chez les adultes de 18-74 ans (excepté pour la créatinine urinaire), les habitudes alimentaires (consommation habituelle de poissons, coquillages et crustacés) influençaient le plus les concentrations urinaires d'arsenic inorganique incluant les métaboliques MMA et DMA (tableau 26). Ces habitudes expliquaient 4,4 % de la variabilité totale de la concentration urinaire d'arsenic. La consommation de vin et le type d'eau consommé contribuaient à hauteur de 1,8 % et 0,14 % de la variabilité totale, respectivement. Venaient ensuite les facteurs sociodémographiques et économiques (âge, sexe, situations professionnelle et matrimoniale, revenu : 3,4 %), la corpulence (1,1 %) et dans une moindre mesure des facteurs comme le lieu d'habitation (région, urbanisation : 1,3 %).

Si les concentrations urinaires d'arsenic ajustées sur les facteurs cités ci-dessus ne différaient pas significativement selon le sexe, en revanche, elles augmentaient avec l'âge jusqu'à environ 50 ans ; au-delà, on observait une stagnation, voire une baisse des concentrations. L'absence de différence selon le sexe a été également rapportée dans plusieurs études, notamment au Chili [Caceres 2005], en Finlande [Kurttio 1998], aux États-Unis [Calderon 1999] et en Mongolie [Sun 2007]. Néanmoins, une relation avec le sexe a été signalée dans certaines études et notamment dans l'étude GerES réalisée sur un échantillon représentatif de 4 052 adultes de la population allemande, avec des niveaux plus élevés chez les femmes [Benemann 2004]. Cette relation n'était présente que lors de l'ajustement de la concentration urinaire sur celle de la créatinine. Ceci peut être en partie expliqué par la masse musculaire (associée à la créatinine) plus importante chez les hommes que chez les femmes, et donc par une excrétion urinaire de créatinine accrue chez les hommes.

Quant à l'augmentation des concentrations urinaires d'arsenic avec l'âge, elle a également été observée dans d'autres études à l'étranger [Caceres 1998 ; Calderon 1999 ; Caldwell 2009 ; Benemann 2004] et aussi en France. Ainsi, dans l'étude française réalisée en 1997 à Salsigne dans une zone contaminée par l'arsenic, les concentrations urinaires d'arsenic des résidents étaient en moyenne plus élevées chez les enfants et diminuaient avec l'âge, alors que chez les adultes elles augmentaient avec l'âge [Fréry 2000]. Kristiansen *et al.* (1997) avaient également observé une augmentation des niveaux d'arsenic jusqu'à l'âge de 60 ans, suivie d'une baisse.

Comme plusieurs auteurs [Caceres 2005 ; Kurttio 1998 ; Benemann 2004], nous n'avons pas observé dans ENNS d'influence de la consommation tabagique. Toutefois, Tseng (2005) dans une étude réalisée à Taïwan auprès de 479 adultes a signalé une relation entre les concentrations d'arsenic urinaire total ou de MMA<sup>V</sup> et la consommation tabagique, indiquant que le tabagisme pouvait avoir un effet inhibiteur sur la seconde méthylation de l'arsenic inorganique.

Dans l'étude ENNS une relation avec la corpulence, mesurée par la mesure de l'indice de masse corporelle, a été mise en évidence. Ainsi, les concentrations d'arsenic inorganique diminuaient légèrement avec la corpulence ; en fait, elles diminuaient très peu pour les personnes en surpoids (IMC 25-30), alors qu'elles baissaient un peu plus fortement pour les personnes obèses (IMC>30). Ce résultat n'a pas été rapporté dans l'étude de Caceres *et al.* (1998) au Chili réalisée auprès de 756 adultes non exposés professionnellement à l'arsenic, ni dans l'étude allemande GerES. De même, Tseng (2005), dans une étude réalisée à Taïwan auprès de 479 adultes, n'a observé aucune relation entre les concentrations d'arsenic urinaire total ou inorganique et l'IMC ; en revanche, cette équipe ayant effectué une spéciation de l'arsenic, des relations significatives ont été mises en évidence, mais différentes selon les espèces chimiques d'arsenic : une relation négative entre la corpulence et les concentrations de MMA<sup>V</sup> et une relation positive entre la corpulence et le DMA<sup>V</sup>. Il est difficile d'expliquer ces relations, même s'il est connu que l'arsenic intervient dans le métabolisme du glucose et qu'il est parfois cité comme substance dite diabéto-gène [Kile 2008 ; Wang 2007 ; Chen 2007 ; Coronado-Gonzalez 2007]. En effet, plusieurs études épidémiologiques indiquent un excès de risque de diabète associé à l'exposition à l'arsenic inorganique (en particulier à la consommation d'eau contaminée), avec un risque relatif compris entre 1,5 et 10, même s'il y a aussi un petit nombre d'études qui ne montrent pas d'association.

L'arsenic urinaire a été retrouvé associé à des facteurs alimentaires. Ainsi, les concentrations urinaires d'arsenic total et inorganique incluant DMA et MMA augmentaient d'une part avec la consommation de poisson ( $p < 0,0001$ ), et d'autre part avec la consommation de coquillages et crustacés ( $p < 0,002$ ). L'influence de la consommation de poisson est habituellement retrouvée dans diverses études internationales et notamment, dans l'étude allemande GerES [Benemann 2004], une étude américaine [Navas-Acien 2009] ou l'étude française réalisée en Lorraine [Fillol 2010]. L'impact particulièrement important de la consommation récente en regard de la consommation habituelle est bien connu, c'est pourquoi des recommandations de non-consommation dans les trois jours précédant le prélèvement avaient été effectuées dans le cadre de l'étude ENNS. L'influence sur les niveaux urinaires d'arsenic de la consommation de coquillages et crustacés, également présente, était un peu moins importante que celle de la

consommation de poisson, comme l'indique le tableau 26. Pourtant, dans une étude récente réalisée aux États-Unis auprès de 139 participants qui rapportaient leur consommation de produits de la mer des dernières 24 heures, Navas-Acien (2009) a indiqué une influence plus importante de la consommation de coquillages que de poissons sur l'excrétion urinaire de DMA, alors qu'elle était similaire pour l'arsénobétaïne.

Une étude récente de Sayarath *et al.* (2009) réalisée auprès de 961 personnes dans le New Hampshire aux États-Unis suggère une augmentation de l'arsenic présent dans les ongles avec la consommation de riz. Cette exposition spécifique n'a pas été étudiée dans le cadre d'ENNS ; son objectif était surtout d'identifier l'influence possible de certains groupes alimentaires et non d'aliments particuliers, excepté dans le cas d'aliments bien identifiés dans la littérature scientifique.

Dans l'étude française réalisée en 1997 à Salsigne dans une zone contaminée par l'arsenic, les résidents de la région présentaient une surexposition à l'arsenic liée notamment à une exposition hydrique pour certains et à l'alimentation de végétaux de leur jardin potager pour d'autres, même si les niveaux de contamination étaient peu importants [Fréry 2000].

La consommation de vin augmentait également les niveaux d'arsenic urinaire. À une consommation journalière de 10 cL de vin correspondait en moyenne une excrétion urinaire d'arsenic de 3,5 µg/g de créatinine ; des consommations de 25 cL, 40 cL, 50 cL, 60 cL de vin, étaient associées à une concentration moyenne d'arsenic urinaire respectivement de 4, 4,7, 5,4 et 6,1 µg/g de créatinine. Cette relation avec la consommation de vin avait déjà été observée dans deux études françaises à Salsigne [Fréry 2000] et en Lorraine [Fillol 2010] et dans l'étude allemande GerES. Elle s'explique vraisemblablement par l'usage ancien de l'arsenic comme pesticide dans les vignes.

La concentration urinaire d'arsenic semblait être un peu plus élevée chez les personnes consommant principalement de l'eau embouteillée, mais pas de façon statistiquement significative (p=0,10). La consommation d'eau minérale avait été signalée comme un facteur pouvant augmenter l'arsenic urinaire dans l'étude GerES allemande de 1985/86 et également dans l'étude de 1998 [Benemann 2004]. On sait que certaines eaux embouteillées sont riches en arsenic et peuvent ainsi contribuer à l'apport en arsenic. Par ailleurs, Benemann *et al.* (2004) ont également observé une corrélation entre les teneurs en arsenic de l'eau du robinet et les teneurs d'arsenic urinaire.

TABLEAU 26 I

### Facteurs associés à l'arsenic urinaire inorganique (Asi+MMA+DMA) chez les adultes âgés entre 18 et 74 ans – ENNS 2006-2007

	N	Moyenne <sup>a</sup>	IC 95 %
<b>Consommation de poisson</b>			
Une fois par mois ou moins	218	2,96	[2,70-3,24]
Une fois par semaine ou moins	843	3,47	[3,33-3,62]
Deux fois par semaine ou plus	392	3,85	[3,62-4,11]
<b>Consommation de coquillages et crustacés</b>			
Une fois par mois ou moins	393	3,14	[2,95-3,35]
Une fois par semaine ou moins	900	3,57	[3,40-3,73]
Deux fois par semaine ou plus	153	3,76	[3,43-4,12]
<b>Type d'eau bu principalement</b>			
Eau du robinet	451	3,33	[3,11-3,56]
Les deux	515	3,43	[3,44-3,76]
Eau embouteillée	494	3,59	[3,22-3,66]

Facteurs pris en compte dans le modèle final : des facteurs individuels (âge, sexe, IMC, régime alimentaire), des facteurs socioéconomiques et géographiques (situation professionnelle, statut marital, revenu du foyer, pays de naissance, région, type d'urbanisation), des facteurs liés à l'alimentation (consommation de poisson, de coquillages et de crustacés, type d'eau bu principalement, consommation de vin (cL/j), créatinine.

<sup>a</sup> Moyenne géométrique en µg/g cr. IC : intervalle de confiance.

### Valeur de référence

En France, la valeur de référence concernant l'arsenic est établie pour l'Asi+MMA+DMA, chez les personnes ayant respecté les recommandations alimentaires avant le prélèvement (pas de consommation de poisson dans les 72 heures avant le prélèvement). Ce biomarqueur est plus approprié que l'arsenic total fortement influencé par la consommation de produits de la mer.



La valeur de la concentration au-dessous de laquelle se situaient 95 % de l'ensemble de la population d'étude (95<sup>e</sup> percentile) était 8,90 µg/g de créatinine [8,50-9,38], avec des niveaux proches chez les personnes consommant du poisson une fois par semaine à plusieurs fois par mois (8,28 µg/g de créatinine [7,20-9,36]). Les concentrations d'arsenic urinaires augmentaient avec l'âge, mais l'influence de l'âge était moins importante que celle de la consommation de produits de la mer.

La valeur de référence proposée pour l'arsenic urinaire inorganique et ses dérivés méthylés MMA et DMA, pour la population française continentale âgée de 18 à 74 ans est de **10 µg/g de créatinine**, valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance du 95<sup>e</sup> percentile.

Elle correspond également à la valeur en dessous de laquelle se situent 90 à 95 % des populations de diverses études internationales. Toutefois, des pays comme l'Allemagne ou le Québec ont des valeurs de référence un peu plus élevées. Au Québec, le taux d'arsenic urinaire (inorganique, dit non alimentaire) est considéré dans les limites de la normale par le laboratoire de toxicologie humaine de l'INSPQ s'il est inférieur à 19 µg/L (0,25 micromole/L). En 2001, ce laboratoire a réalisé un dosage de l'arsenic urinaire chez un échantillon de citoyens de la région de Québec (en principe non exposé à l'arsenic) afin de valider ses seuils de normalité [INSPQ 2004]. On note que 95 % des participants avaient une concentration urinaire inférieure à 19 µg/L, d'où l'INSPQ a tiré la limite supérieure de la normale.

En Allemagne, la valeur de référence chez les enfants âgés de 5 à 12 ans n'ayant pas consommé de poisson au cours des 48 heures précédant le prélèvement, a été fixée à 15 µg/L [Wilhelm 2006].

## BIBLIOGRAPHIE

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for arsenic. September 2005. Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

Ahsan H, Perrin M, Rahman A, Parvez F, Stute M, Zheng Y, Milton AH, Brandt-Rauf P, van Geen A, Graziano J. Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med* 2000;42(12):1195-201.

American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of biological exposure indices. 7<sup>th</sup> Edition. Cincinnati (OH): ACGIH Worldwide; 2001.

Aposhian HV, Gurzau ES, Le XC, Gurzau A, Healy SM, Lu X, Ma M, Yip L, Zakharyan RA, Maiorino RM, Dart RC, Tircus MG, Gonzalez-Ramirez D, Morgan DL, Avram D, Aposhian MM. Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol* 2000;13:693-7.

Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med* 1999;56:825-32.

Benemann J, Broman K, Lehmann N, Marr A, Jöckel KH. Umwelt-Survey 1998. Band VII: Arsen, Schwer- und Edelmetalle in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland – Belastungsquellen und –pfade. Berlin: Edition UBA; 2004. 221 p.

Caceres DD, Pino P, Montesinos N, Atalah E, Amigo H, Loomis D. Exposure to inorganic arsenic in drinking water and total urinary arsenic concentration in a Chilean population. *Environ Res* 2005;98(2):151-9.

Calderon RL, Hudgens E, Le XC, Schreinemachers D, Thomas DJ. Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1999;107(8):663-7.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC 2009. 520 p.

Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Chen CJ. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004;292(24):2984-90.

Chen CJ, Wang SL, Chiou JM, Tseng CH, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Lai MS. Arsenic and diabetes and hypertension in human populations: A review. *Toxicol Applied Pharmacol* 2007;222:298-304.

Chen Y, Hall M, Graziano JH, Slavkovich V, van Geen A, Parvez F, Ahsan H. A prospective study of blood selenium levels and the risk of arsenic-related premalignant skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(2):207-13.

Chowdhury UK, Rahman MM, Sengupta MK, Lodh D, Chanda CR, Roy S, Quamruzzaman Q, Tokunaga H, Ando M, Chakraborti D. Pattern of excretion of arsenic compounds [arsenite, arsenate, MMA(V), DMA(V)] in urine of children

compared to adults from an arsenic exposed area in Bangladesh. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2003;38(1):87-113.

Coronado-Gonzalez JA., Del Razo LM., Garcia-Vargas G., Sanmiguel-Salazar F., Escobedo-de la Pena J. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes in Mexico. *Environ. Res* 2007;104:383-9.

EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Arsenic in Food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* 2009;7(10):1351.

Ettinger A. Maternal Arsenic Exposure in Relation to Maternal and Child Adiposity and Risk Factors for Diabetes. Congrès ISEE, Dublin, 25-28/08/2009. Communication orale OS9.2.4.

Fillol C, Dor F, Labat L, Boltz P, Le Bouard J, Mantey K, Mannschott C, Puskarczyk E, Viller F, Momas I, Seta N. Urinary arsenic concentrations and speciation in residents living in an area with naturally contaminated soils. *Sci Total Environ* 2010;408:1190-4.

Fréry N, Armengaud A, Mestre D, Ohayon A, Garnier R, Lassalle JL, Pena L, Grasmick C, Quenel P. Exposition à l'arsenic de la population de la zone minière de Salsigne dans le Sud de la France. *Revue Épidémiol Santé Publique*. 2000;48(2):2591-92.

Gagné D. Surveillance de l'imprégnation à l'arsenic chez la population du quartier Notre-Dame (Décembre 2005 à octobre 2006) – Rapport final. Agence de la santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue. Québec; 2007. 134 p.

IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 84. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Summary of Data Reported and Evaluation. Updated September 2004. Available on: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol84/volume84.pdf>.

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Québec: INSPQ; 2004. 95 p. et annexes.

IPCS (International Programme on Chemical Safety). *Environmental Health Criteria*, 224: Arsenic and arsenic compounds. 2<sup>nd</sup> Ed. Geneva: WHO; 2001. Available on: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc224.htm>

Kile ML, Christiani DC. Environmental Arsenic Exposure and Diabetes. *JAMA* 2008;300(7):845-846. doi :10.1001/jama.300.7.845

Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 1997;204:147-60.

Kurtio P, Komulainen H, Hakala E, Kahelin H, Pekkanen J. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contamin Toxicol* 1998;34:297-305.

Lauwerys RR, Hoet P. Arsenic. In: *Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring*. 3<sup>rd</sup> Ed. Boca Raton (FL): Lewis Publishers; 2001. 37 p.

Leblanc JC, Volatier JL, Verger P, Guérin T. Étude de l'alimentation totale française. *Mycotoxines, minéraux et éléments traces*. Maisons-Alfort : Afssa-INRA; 2004. 68 p.

McElroy JA, Shafer MM, Hampton JM, Newcomb PA. Predictors of urinary cadmium levels in adult females. *Sci Total Environ* 2007;382(2-3):214-23.

Navas-Acien A. The Importance of Arsenic from Diet Sources to Studies of Arsenic Exposure at Low-to-moderate Levels. Congrès ISEE, Dublin, 25-28/08/2009. Communication orale OS8.3.3.

Navas-Acien A, Ellen K, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. US Adults Arsenic Exposure and Prevalence of Type 2 Diabetes in JAMA. 2008 ;300(7) :814-822(doi :10.1001/jama.300.7.814). Available on: <http://jama.amaassn.org/cgi/content/full/300/7/814>

Pellizzari ED, Clayton CA. Assessing the measurement precision of various arsenic forms and arsenic exposure in the National Human Exposure Assessment Survey (NHEXAS). *Environ Health Perspect* 2006;114(2):220-7.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 2010. 300 p.

- Sayarath V, Kamiri R, Punshon T, Rees J, Folt C, Zens S, Flanagan V, Baker E, Troisi R, Jackson B, Korrick S, Karagas M. Contribution of food borne exposure to arsenic and to biomarker levels. Congrès ISEE, Dublin, 25-28/08/2009, Poster PS2.2.26.
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B. Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring-temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(3-4):271-97.
- Sirost V, Guerin T, Volatier JL, Leblanc JC. Dietary exposure and biomarkers of arsenic in consumers of fish and shellfish from France. *Sci Total Environ* 2009;407:1875-85.
- Spevackova V, Cejchanova M, Cerna M, Spevacek V, Smid J, Benes B. Population-based biomonitoring in the Czech Republic: urinary arsenic. *J Environ Monit* 2002;4:796-8.
- Sun G, Xu Y, Li X, Jin Y, Li B, Sun X. Urinary arsenic metabolites in children and adults exposed to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China. *Environ Health Perspect* 2007;115(4):648-52.
- Tseng CH. Arsenic methylation, urinary arsenic metabolites and human diseases: current perspective. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007;25(1):1-22.
- Tseng CH, Huang YK, Huang YL, Chung CJ, Yang MH, Chenh CJ, Hsuehe YM. Arsenic exposure, urinary arsenic speciation, and peripheral vascular disease in blackfoot disease-hyperendemic villages in Taiwan. *Toxicol Applied Pharmacology* 2005;206(3):299-308.
- US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Arsenic in Drinking Water. Fact Sheet: Drinking Water Standard for Arsenic. EPA 815-F-00-015. January 2001. <http://www.epa.gov/safewater/arsenic/regulations.factsheet.html>
- US-EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System. Arsenic inorganic; 1998. Available on: <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>.
- Valenzuela OL, Borja-Aburto VH, Garcia-Vargas GG, Cruz-Gonzalez MB, Garcia-Montalvo EA, Calderon-Aranda ES, Del Razo LM. Urinary Trivalent Methylated Arsenic Species in a Population Chronically Exposed to Inorganic Arsenic. *Environ Health Perspect* 2005;113(3):250-4.
- Wang SL, Chiou JM, Chen CJ, Tseng CH, Chou WL, Wang CC, Wu TN, Chang LW. Prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related vascular diseases in southwestern arseniasis-endemic and nonendemic areas in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2003;111:155-9.
- Wang SL, Chang FH, Liou SH, Wang HJ, Li WF, Hsieh DPH. Inorganic arsenic exposure and its relation to metabolic syndrome in an industrial area of Taiwan. *Environ Intern* 2007;33:805-11.
- Wilhelm M, Schulz C, Schwenk M. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:301-5.

# Cadmium (Cd)

**CAS N° 7440-43-9 ; masse atomique : 112,41**

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

Le cadmium est un élément naturel de la croûte terrestre présent dans certains minerais (notamment de zinc, cuivre et plomb) sous forme d'impuretés, habituellement combiné à d'autres éléments pour former des oxydes, des chlorures et sulfures de cadmium. On le retrouve dans les sols, les roches, le charbon et des engrais minéraux. Le cadmium est un métal blanc argenté, mou et malléable, largement utilisé depuis le XIX<sup>e</sup> siècle en raison de ses propriétés physiques proches de celles du zinc.

Le cadmium a été abondamment utilisé pour protéger l'acier contre la corrosion (cadmiage). On s'en sert dans de nombreux alliages, pour la fabrication de piles et batteries (Ni-Cd), de câbles, de roulements à bille, de colorants et comme stabilisant pour les matières plastiques. Le cadmium est présent dans les minerais de zinc, de plomb et de cuivre et il est souvent associé au plomb et au zinc lors de pollutions d'origine industrielle.

Ainsi, c'est un contaminant qui se retrouve dans les différents compartiments de l'environnement, mais en particulier dans le sol, du fait de l'érosion, des activités industrielles humaines (sous produits de l'industrie des métaux non ferreux) et des pratiques agricoles (engrais phosphatés, épandage de boues d'épuration) ; ces dernières contribuent largement à l'enrichissement du sol en cadmium et donc à la contamination des terres agricoles. Il se retrouve dans les effluents de nombreux processus de combustion tels que l'incinération des déchets.

Le cadmium pénètre facilement dans les végétaux par leurs racines et il entre ainsi dans la chaîne alimentaire.

Dans les villes, la concentration atmosphérique du cadmium (à distance d'une source spécifique de pollution) est généralement comprise entre 1 et 10 ng/m<sup>3</sup>. Elle est habituellement de 0,1 à 0,5 ng/m<sup>3</sup> en milieu rural. La valeur limite proposée par l'OMS pour la concentration dans l'air extérieur est de 5 ng/m<sup>3</sup>.

La pollution industrielle et le tabagisme peuvent sensiblement augmenter les doses journalières de cadmium. On estime que vingt cigarettes en apportent, en moyenne, 2 µg.

Dans les eaux douces de surface ou souterraines, en dehors des zones polluées, la concentration de cadmium est généralement inférieure à 1 µg/L. En France, la valeur limite pour la concentration du cadmium dans l'eau destinée à la consommation humaine est de 5 µg/L. La pollution des eaux destinées à la consommation humaine peut résulter de celles des sols et des eaux naturelles, mais aussi du relargage du métal par les canalisations galvanisées (recouvertes de zinc pour protéger de la corrosion ; or, le zinc peut contenir des impuretés de cadmium) et les soudures.

Pour la population générale, la principale source de cadmium est l'alimentation. Dans la mesure où il est bien assimilé par les végétaux et qu'il se concentre dans les abats et les produits de la mer, on le retrouve en particulier dans les légumes, les céréales et certains aliments d'origine animale comme les abats, les coquillages, les crustacés et les poissons. Les apports quotidiens de cadmium sont généralement compris entre 10 et 35 µg (généralement inférieurs à 20 µg). Les céréales et le poisson en apportent 20 à 30 µg/kg, en moyenne ; les teneurs de la viande, des légumes et des fruits sont, en règle générale, beaucoup plus faibles. Depuis janvier 2009, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a défini une dose hebdomadaire tolérable (DHT) de cadmium plus faible que par le passé, égale à 2,5 µg/kg de poids corporel par semaine, alors que celle fixée par le JECFA, comité mixte FAO/OMS est de 7 µg/kg de poids corporel par semaine. Selon l'EFSA, le taux d'exposition de certains sous-groupes tels que les végétariens, les enfants, les fumeurs et les personnes résidant dans des régions fortement contaminées pourraient atteindre plus de deux fois la DHT.

La pollution industrielle et le tabagisme peuvent sensiblement augmenter les doses de cadmium absorbées.

En milieu professionnel, les principales sources de contamination sont l'exposition aux vapeurs et aux fumées. Les valeurs limites d'exposition (VME et VLE (VLCT)) du cadmium sont de 50 µg/m<sup>3</sup>.

## Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Le cadmium est absorbé via l'inhalation et l'ingestion. L'absorption percutanée est toujours très faible. Le taux d'absorption du cadmium ingéré n'atteint que quelques pour cent (entre 1 et 10 %). La voie digestive constitue néanmoins la principale voie d'entrée du cadmium présent dans l'environnement hors exposition professionnelle. Elle joue également un rôle notable chez les travailleurs exposés à des poussières. Le cadmium fixé sur les protéines des aliments est mal absorbé. Les régimes carencés en protéines, en calcium, en fer, en cuivre ou en zinc facilitent l'absorption digestive du cadmium ; les régimes riches en fibres la diminuent. La carence martiale est un facteur de risque notable.

Dans le sang, le cadmium est principalement érythrocytaire. Le cadmium plasmatique est en grande partie fixé aux protéines. Il est rapidement distribué dans le foie, où il induit la synthèse de métallothionéine, une protéine de faible poids moléculaire, riche en groupements sulfhydriles, pour laquelle il a une grande affinité. La métallothionéine neutralise le cadmium.

C'est dans le rein que se concentre principalement le cadmium (environ 50 % de la charge corporelle en cadmium se trouve dans le rein). Les autres tissus contenant une part importante du pool total de cadmium de l'organisme sont le foie et le muscle. Le passage transplacentaire du cadmium est faible.

Le cadmium absorbé s'élimine par les voies urinaire, intestinale, par les phanères. Bien que faible, l'excrétion du cadmium se fait surtout par voie urinaire et elle est très lente. C'est un toxique qui s'accumule dans l'organisme au cours du temps. En fait, la décroissance des concentrations sanguines et urinaires est biphasique, à l'arrêt de l'exposition. La demi-vie de la phase rapide est d'environ 100 jours, celle de la phase tardive est d'environ 20-30 ans. Elle est diminuée en cas d'atteinte tubulaire rénale.

### Effets sanitaires

Le cadmium est toxique surtout pour les reins, mais il peut aussi causer une déminéralisation osseuse. Les principaux effets toxiques suite à une accumulation excessive dans le rein sont, chez l'animal comme chez l'homme, des atteintes de la fonction rénale. Elles se caractérisent par une dégénérescence des tubules proximaux et une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires (bêta-2-microglobuline, *retinol-binding protein (RBP)*, alpha-1-microglobuline, etc.) à laquelle peuvent s'associer d'autres signes d'atteinte tubulaire proximale : enzymurie (N-acétylglucosaminidurie, bêta-galactosidasurie...), aminoacidurie, glycosurie, hypercalciurie, hyperphosphaturie. La fuite phospho-calcique peut être à l'origine de lithiases urinaires. À un stade ultérieur, l'atteinte tubulaire s'étend au tubule distal, ce qui se traduit par des troubles de l'acidification et de la concentration des urines.

Une atteinte glomérulaire peut également être observée. Elle se traduit par une fuite urinaire de protéines de poids moléculaires élevés (albumine, transferrine, etc.). Dans les cas d'intoxication sévères, les lésions produites peuvent conduire à une insuffisance rénale.

Habituellement, pour la population générale, les concentrations critiques dans le cortex rénal (dose interne induisant des altérations rénales) ne peuvent être atteintes qu'après des expositions au cadmium importantes et cumulées sur plusieurs dizaines d'années.

Une exposition de longue durée dans des zones contaminées pourrait amplifier le déclin de la fonction rénale observé au cours du vieillissement. L'évaluation du risque dans la population et une meilleure connaissance des valeurs de références en France faciliteront les investigations locales.

Une conséquence de la fuite phospho-calcique urinaire peut être une atteinte osseuse. Elle se traduit par une ostéomalacie avec une déminéralisation prédominant au niveau du bassin qui est le siège de fissurations osseuses (stries de Looser-Milkman) et de fractures spontanées. C'est cette ostéopathie douloureuse qui est à l'origine de la dénomination japonaise de l'intoxication cadmique : maladie Itai Itai ("aïe, aïe !"). Le cadmium peut aussi provoquer une ostéoporose diffuse. Il accélère la déminéralisation osseuse liée à l'âge.

Le Circ a classé, sur la base d'études de médecine du travail, le cadmium et ses composés dans la catégorie cancérigène chez l'homme (groupe I, cancer du poumon). Des données plus récentes sur l'exposition de l'homme au cadmium au sein de la population générale ont été parfois associées à un risque accru de cancer de la prostate, du rein, de la vessie, du sein, de l'utérus et du testicule.

Dans l'Union européenne, certains dérivés inorganiques du cadmium sont classés en catégorie 1B des agents (probablement) toxiques pour la fertilité humaine et pour le développement foetal (chlorure, fluorure, sulfate), d'autres (cadmium élémentaire, oxyde, sulfure) en catégorie 2 (effet possible sur la fertilité humaine et sur le développement foetal).

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES DE CADMIUM

Le cadmium est dosé habituellement dans l'urine car, chez l'adulte, sa concentration urinaire est corrélée à la charge rénale (en l'absence d'altération rénale importante) et donc traduit bien l'exposition cumulée au cours du temps. Alors que la mesure du cadmium urinaire est un bon indicateur de l'exposition cumulée, de la charge corporelle en cadmium et notamment du rein, le cadmium sanguin reflète surtout l'exposition récente même s'il reflète en partie l'exposition de fond.

La présence d'une quantité mesurable de cadmium dans le sang ou l'urine est un indicateur d'une exposition au cadmium, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs sur la santé.

Le JECFA (Comité international conjoint FAO et OMS) recommande que la cadmiurie ne dépasse pas la valeur de 2,5 µg/g de créatinine (JECFA, [http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary\\_61.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary_61.pdf)). Les premières altérations fonctionnelles sont décelables chez les individus les plus sensibles, lorsque les concentrations rénale et urinaire dépassent respectivement 50 mg/kg et 2,5 µg/g de créatinine.

Toutefois, plusieurs équipes dans plusieurs pays (en Belgique [Hotz 1999 ; Staessen 1999, Lauwerys 2007], en Suède [Jarup *et al.*, 2000 ; Alfvén 2002], au Japon [Suwazono 2000 ; Ezaki 2003 ; Horiguchi 2004] en Chine [Jin 2004], aux États-Unis [Noonan 2002] et en Europe, avec le CSTE, groupe d'experts scientifiques de la commission européenne [CSTE 2004], considèrent que le seuil en deçà duquel la concentration urinaire de cadmium doit être maintenue pour protéger la fonction rénale est de 2 µg/g créatinine, ce qui correspond à un apport quotidien de 30 µg de cadmium.

Cependant, des études récentes montrent une association entre des niveaux de cadmium urinaire supérieur ou égal à 1 µg/g de créatinine et des augmentations des protéines urinaires indicatrices de la fonction tubulaire rénale. L'atteinte tubulaire est régressive à l'arrêt de l'exposition, quand elle est discrète (RBP (retinol-binding protein) ou bêta-2-microglobulinurie : 300-1000 µg/g créatinine).

Ainsi, la surveillance biologique des individus exposés au cadmium repose sur la mesure de la cadmiurie et la recherche de protéinuries de poids moléculaire élevé (microalbuminurie) et de faible poids moléculaire (retinol-binding protein ou alpha-1-microglobuline, plutôt que bêta-2-microglobuline, qui se conserve mal lorsque le pH urinaire est acide).

Dans la population non exposée, la cadmiurie est habituellement inférieure à 2 µg/g de créatinine.

La commission allemande de biosurveillance a établi des valeurs toxicologiques de référence HBM-I et HBM-II pour le cadmium urinaire (chapitre 3. Toxicologie et informations du risque pour la santé). La valeur HBM-I du cadmium urinaire chez les enfants, adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans est égale à 1 µg/g de créatinine ; elle est de 2 µg/g cr. chez les adultes de plus de 25 ans. La valeur HBM-II chez les enfants, adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans est égale à 3 µg/g de créatinine ; elle est de 5 µg/g cr. chez les adultes de plus de 25 ans.

Chez les travailleurs exposés, la cadmiurie doit être maintenue en deçà de 5 µg/g de créatinine (IBE). En deçà de 10-15 µg/g créatinine, la cadmiurie est un bon indicateur de la dose interne ; au-delà, elle est également dépendante de l'exposition récente.

Ces données de cadmium urinaire fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de cadmium plus élevés que ceux observés dans la population générale et si besoin, étudier l'atteinte de la fonction rénale.

### Concentrations de cadmium urinaire de la population française

Hormis deux valeurs inférieures à la LOD (moins de 0,1 %, remplacées par LOD/2), toutes les valeurs de cadmium ont pu être quantifiées, avec des LOD et des LOQ égales respectivement à 0,004 µg/L et 0,013 µg/L. Les niveaux urinaires de cadmium sont présentés pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 930 participants adultes d'ENNS. L'effectif un peu plus faible que pour les autres métaux dosés dans l'urine provient du fait qu'ont été écartées de l'étude les personnes ayant fumé dans les deux heures précédant le prélèvement urinaire.

Comme indiqué dans les tableaux suivants dans la population adulte d'ENNS âgée de 18 à 74 ans, la concentration moyenne et la médiane de cadmium urinaire étaient égales à 0,29 µg/g de créatinine (ou de 0,32 µg/L), et le 95<sup>e</sup> percentile à 0,91 µg/g de créatinine (0,95 µg/L). Il y avait très peu de différences en incluant les personnes exposées professionnellement, qui étaient par ailleurs peu nombreuses (paragraphe 2.4 Caractéristiques de la population).

La distribution des concentrations de cadmium est présentée en fonction de facteurs susceptibles de l'influencer, à savoir l'âge, le sexe et la consommation de tabac.

Les niveaux de cadmium urinaire de l'étude ENNS aux 95<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles restaient faibles mais s'approchaient chez les femmes de plus de 40 ans des valeurs associées aux changements infracliniques de la fonction rénale et de la baisse de la densité minérale osseuse.

TABLEAU 27 I

**Distribution du cadmium urinaire ( $\mu\text{g/g}$  de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

		n	MG	IC 95 % MG	Percentiles							
					10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95	
<b>Total</b>	Exposés professionnels inclus	Oui	1 939	<b>0,29</b>	[0,28-0,31]	0,13	0,19	0,29	0,46	0,68	0,91	[0,86-0,95]
		Non	1 930	<b>0,29</b>	[0,28-0,31]	0,13	0,18	0,29	0,45	0,68	0,91	[0,86-0,95]
<b>Sexe</b>												
Femmes		1 206	<b>0,33</b>	[0,32-0,35]	0,15	0,22	0,33	0,51	0,76	0,93	[0,86-1,00]	
Hommes		724	<b>0,25</b>	[0,24-0,26]	0,12	0,14	0,20	0,30	0,44	0,78	[0,66-0,90]	
<b>Âge</b>												
18 à 39 ans		562	<b>0,21</b>	[0,20-0,22]	0,11	0,14	0,21	0,30	0,44	0,57	[0,51-0,63]	
40 à 59 ans		947	<b>0,34</b>	[0,33-0,36]	0,17	0,23	0,34	0,53	0,73	0,95	[0,88-1,02]	
60 à 74 ans		421	<b>0,43</b>	[0,40-0,46]	0,20	0,29	0,42	0,65	0,99	1,15	[1,04-1,26]	
<b>Statut tabagique</b>												
<b>Non-fumeurs</b>		913	<b>0,27</b>	[0,26-0,28]	0,12	0,17	0,27	0,41	0,62	<b>0,79</b>	[0,69-0,89]	
Femmes		655	<b>0,33</b>	[0,32-0,35]	0,15	0,22	0,33	0,50	0,70	0,95	[0,85-1,05]	
Hommes		258	<b>0,20</b>	[0,18-0,21]	0,10	0,14	0,20	0,29	0,38	0,47	[0,40-0,54]	
<b>Âge (ans)</b>												
18 à 39		254	<b>0,19</b>	[0,18-0,20]	0,11	0,13	0,19	0,27	0,37	0,44	[0,40-0,48]	
40 à 59		423	<b>0,31</b>	[0,30-0,33]	0,16	0,21	0,31	0,45	0,64	0,79	[0,63-0,95]	
60 à 74		236	<b>0,40</b>	[0,36-0,44]	0,19	0,28	0,40	0,58	0,86	1,04	[0,87-1,21]	
18 à 39 Femmes		157	<b>0,23</b>	[0,21-0,24]	0,12	0,16	0,23	0,32	0,42	<b>0,50</b>	[0,46-0,54]	
Hommes		97	<b>0,16</b>	[0,14-0,17]	0,08	0,12	0,16	0,21	0,31	<b>0,34</b>	[0,29-0,39]	
40 à 59 Femmes		319	<b>0,36</b>	[0,34-0,38]	0,19	0,25	0,36	0,53	0,70	<b>0,93</b>	[0,76-1,10]	
Hommes		104	<b>0,23</b>	[0,20-0,27]	0,13	0,17	0,22	0,32	0,47	<b>0,57</b>	[0,48-0,66]	
60 à 74 Femmes		179	<b>0,46</b>	[0,41-0,51]	0,22	0,33	0,47	0,64	1,00	<b>1,10</b>	[0,96-1,24]	
Hommes		57	<b>0,28</b>	[0,24-0,33]	0,14	0,22	0,29	0,35	0,50	<b>0,62</b>	[0,53-0,71]	
<b>Ex-fumeurs</b>		560	<b>0,31</b>	[0,29-0,33]	0,12	0,19	0,30	0,46	0,67	0,91	[0,78-1,04]	
<b>Fumeurs</b>		457	<b>0,32</b>	[0,33-0,30]	0,15	0,20	0,31	0,52	0,82	1,00	[0,92-1,08]	

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

Distribution du cadmium urinaire urinaire ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

		n	MG	IC 95 % MG	Percentiles							
					10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95	
<b>Total</b>	Exposés professionnels inclus	Oui	1 939	<b>0,32</b>	[0,31-0,33]	0,13	0,21	0,32	0,51	0,77	0,95	[0,91-0,99]
		Non	1 930	<b>0,32</b>	[0,31-0,33]	0,13	0,21	0,32	0,51	0,76	0,95	[0,91-0,99]
<b>Sexe</b>												
Femmes		1 206	<b>0,31</b>	[0,30-0,33]	0,13	0,20	0,31	0,52	0,76	0,93	[0,88-0,98]	
Hommes		724	<b>0,33</b>	[0,31-0,35]	0,14	0,22	0,33	0,50	0,78	0,98	[0,91-1,05]	
<b>Âge (ans)</b>												
18 à 39		562	<b>0,29</b>	[0,28-0,30]	0,13	0,20	0,29	0,45	0,65	0,78	[0,73-0,83]	
40 à 59		947	<b>0,36</b>	[0,34-0,38]	0,14	0,22	0,38	0,60	0,86	1,02	[0,93-1,11]	
60 à 74		421	<b>0,32</b>	[0,30-0,34]	0,14	0,21	0,31	0,49	0,78	1,08	[0,74-1,42]	
<b>Statut tabagique</b>												
<b>Non-fumeurs</b>		913	<b>0,29</b>	[0,28-0,30]	0,13	0,19	0,29	0,46	0,66	0,83	[0,79-0,87]	
Femmes		655	<b>0,30</b>	[0,29-0,32]	0,13	0,20	0,30	0,49	0,72	0,85	[0,80-0,90]	
Hommes		258	<b>0,27</b>	[0,25-0,29]	0,13	0,18	0,27	0,39	0,55	0,74	[0,62-0,86]	
<b>Âge (ans)</b>												
18 à 39		254	<b>0,27</b>	[0,25-0,29]	0,13	0,18	0,27	0,43	0,57	0,66	[0,60-0,72]	
40 à 59		423	<b>0,32</b>	[0,30-0,35]	0,13	0,20	0,33	0,52	0,81	0,91	[0,89-0,93]	
60 à 74		236	<b>0,28</b>	[0,25-0,30]	0,14	0,18	0,28	0,39	0,56	0,81	[0,57-1,05]	
18 à 39 Femmes		157	<b>0,29</b>	[0,27-0,31]	0,13	0,21	0,30	0,48	0,65	0,72	[0,67-0,77]	
18 à 39 Hommes		97	<b>0,25</b>	[0,23-0,27]	0,13	0,17	0,26	0,33	0,51	0,56	[0,46-0,66]	
40 à 59 Femmes		319	<b>0,33</b>	[0,31-0,36]	0,13	0,21	0,34	0,57	0,79	0,91	[0,85-0,97]	
40 à 59 Hommes		104	<b>0,30</b>	[0,26-0,36]	0,10	0,18	0,31	0,46	0,83	0,89	[0,65-1,13]	
60 à 74 Femmes		179	<b>0,28</b>	[0,25-0,31]	0,13	0,18	0,28	0,40	0,62	0,83	[0,34-1,32]	
60 à 74 Hommes		57	<b>0,27</b>	[0,24-0,30]	0,13	0,18	0,29	0,37	0,49	0,63	[0,55-0,71]	
<b>Ex-fumeurs</b>		560	<b>0,33</b>	[0,30-0,34]	0,14	0,22	0,33	0,50	0,73	0,96	[0,84-1,08]	
<b>Fumeurs</b>		457	<b>0,38</b>	[0,36-0,40]	0,14	0,25	0,39	0,64	0,95	1,13	[1,05-1,21]	

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## Valeurs élevées

La valeur maximale était de 4,96  $\mu\text{g/g}$  de créatinine et concernait un homme non fumeur de la tranche d'âge 40-59 ans.

› Seuil de 1,5  $\mu\text{g/g}$  de créatinine

Un pour cent des personnes de la population d'étude avait une concentration de cadmium supérieure à 1,5  $\mu\text{g/g}$  cr. et 3,6 % dépassaient 1  $\mu\text{g/g}$  cr.

Parmi les 21 personnes de l'échantillon au-delà de 1,5  $\mu\text{g/g}$ , 3 personnes pratiquaient des activités de loisir ou une activité susceptible de les exposer au cadmium (artisanat tel que poterie, émaillage, peinture). Ces concentrations de cadmium ont été observées chez huit hommes avec des concentrations comprises entre 1,56 et 4,96  $\mu\text{g/g}$  de créatinine et 14 femmes, avec une valeur maximale égale à 2,88  $\mu\text{g/g}$  de créatinine.

› Seuil de 2  $\mu\text{g/g}$  de créatinine

Une très faible proportion de personnes présentait une concentration de cadmium au-delà du seuil de 2  $\mu\text{g/g}$  de créatinine (0,34 %).

Dans l'échantillon, ces 6 personnes dont les concentrations étaient comprises entre 2,19 et 4,96  $\mu\text{g/g}$  de créatinine, avaient entre 49 et 72 ans et 4 d'entre elles étaient des femmes. Une seule personne pratiquait un loisir exposant au cadmium. On retrouvait les deux facteurs classiques d'élévation de la cadmiurie chez ces individus, l'âge et le sexe, puisque c'étaient essentiellement des femmes de plus de 50 ans.

› Seuil de 2,5  $\mu\text{g/g}$  de créatinine (seuil Jecfa)

Trois personnes (soit environ 0,15 % de la population d'étude) avaient des concentrations de cadmium urinaire supérieures à 2,5  $\mu\text{g/g}$  de créatinine (2,89, 4,22 et 4,96  $\mu\text{g/g}$  créatinine), dont une était susceptible d'être exposée au cadmium par une activité de loisir, et une par son activité professionnelle.



## Comparaisons nationales et internationales

La population d'étude présentait une concentration moyenne de cadmium urinaire assez faible ; elle était de 0,29 µg/g au total et de 0,27 µg/g de créatinine chez les non-fumeurs, ce qui est en dessous du seuil de 2,5 µg/g créatinine recommandé par le JECFA ou de 2 µg/g recommandé par le CSTEE au niveau européen pour éviter des atteintes rénales. Ces niveaux étaient conformes à ceux rencontrés en **France** lors d'investigations précédentes réalisées par l'InVS en 1997, en 2000 et 2005 (environ 0,3 µg/g de créatinine à Salsigne et sa région [Fréry 1998], ainsi qu'à Marseille [ORS Paca-InVS, 2001], et 0,27 µg/g dans l'étude nationale sur les incinérateurs [Fréry 2009]).

La concentration moyenne était similaire à celle observée sur un échantillon représentatif de la population aux **États-Unis** dans l'étude NHANES en 2003-2004 [CDC 2009], au **Canada** dans l'ECMS en 2007-2009 [Santé Canada 2010] et à celle de la population **tchèque** en 2005 [NIPH 2005, 2010].

En revanche, les niveaux observés en **Allemagne** il y a 10 ans dans la population adulte étaient légèrement plus faibles [Becker 2002, 2003]. Cette étude allemande, nommée la German Environmental Survey (GerES), a été menée en 1998 auprès d'environ 4700 adultes de la population générale ; les niveaux de cadmium urinaires obtenus étaient 1,5 fois plus faibles pour la moyenne et environ 1,25 fois plus faibles pour le 95<sup>e</sup> percentile que les valeurs de notre population adulte.

Par le passé, en raison d'une activité industrielle importante en **Belgique**, une étude du nom de Cadmibel (1985-1989), a porté sur l'exposition de la population au cadmium ; elle a apporté non seulement une connaissance sur l'imprégnation de la population par le cadmium, mais aussi sur des effets sanitaires précoces au niveau rénal associés à cette exposition. Aujourd'hui, dans l'étude conduite dans les Flandres belges (FLESH), la cadmiurie moyenne chez des adultes de 50 à 65 ans était de 0,62 µg/L avec une valeur au 90<sup>e</sup> percentile égale à 1,21 µg/L ; ce résultat était similaire à celui observé en 2000 chez des femmes **suédoises** âgées de 50 à 65 ans [Akesson 2005] ou au Canada en 2001 [INSPQ 2004], mais environ le double des valeurs françaises dans cette même tranche d'âge.

TABLEAU 29 I

### Comparaison des cadmiuries dans la population générale en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Moyenne ou médiane	P95
<b>France</b>					
[Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans, ENNS	1 930	MG=0,29 µg/g cr.	0,91
[Fréry 2009]	2005	30-65 ans, Etude UIOM	1 033	MG=0,27 µg/g cr.	0,95
<b>États-Unis</b>					
NHANES [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1 532	MG=0,27 µg/g cr. MG=0,26 µg/L	1,02
<b>Rép. tchèque</b>	2005	>18 ans	278	Med=0,33 µg/g cr.	1,09
[NIPH 2006, 2010]	2009	18-64 ans	372	Med=0,24 µg/g cr.	0,60
<b>Allemagne</b>	1998	18-69 ans		MG=0,18 µg/g cr.	0,73
[Becker 2002]		GerES III	4 728	MG=0,23 µg/L	
<b>Espagne</b>	2003-2004	18-69 ans		MG=0,57 µg/g cr.	1,77
[Aguilera 2008]			861	MG=0,51 µg/L	1,64
<b>Belgique-Flandres</b>	2001-2004	50-65 ans		MG=0,62 µg/g cr.	P90 :
(Com. personnelle)		FLESH	1535		1,21 µg/g
<b>Suède</b>	1999-2000	Femmes 50-65 ans		MG=0,67 µg/g cr.	1,6
[Akesson 2005]		WHILA	807		
<b>Canada</b>					
[INSPQ 2004]	2001	18-65 ans	318	MG=0,57 µg/L non fumeurs MG=0,98 µg/L fumeurs	
[Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans (ECMS)	3 466	MG ~ 0,35 µg/g cr.	~2 µg/g cr.
<b>Japon</b> [Ezaki 2003]	2000-2001	Femmes 30-65 ans	10 753	MG=1,3 µg/g cr.	
<b>Chine</b> [Jin 2004]	2002	>35 ans	253	MG=1,83 µg/g cr.	

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane.

Par ailleurs, des niveaux de cadmiurie nettement plus importants ont été signalés au **Japon** et en **Chine**. Ainsi, une enquête en population générale auprès de 10 753 femmes japonaises adultes a trouvé des niveaux moyens de cadmium urinaires qui étaient environ quatre à cinq fois plus élevés que les niveaux trouvés chez les adultes français de l'étude ENNS [Ezaki 2003]. Ceci s'explique en partie par le fait que la LOD était assez élevée (0,5 µg/L), mais aussi par la forte consommation de produits de la mer, aliments riches en cadmium, des Japonais. De plus, on a découvert, dans le riz et le blé cultivés dans certaines régions polluées du Japon, des concentrations atteignant près de 1 mg/kg, soit au moins 10 fois plus que celles mesurées dans la plupart des régions du monde. En Chine, une étude a été réalisée dans une zone polluée et dans une zone dite contrôle non polluée. La population de cette zone contrôle avait néanmoins une cadmiurie moyenne égale à 1,83 µg/g, c'est-à-dire plus de six fois celle observée dans l'étude ENNS [Jin 2004]. Le fond de la pollution en Chine semble bien supérieur à celui de la France ou d'autres pays d'Europe.

## Facteurs associés aux niveaux urinaires de cadmium

Dans l'étude ENNS, l'âge, le sexe, l'exposition tabagique (directe ou passive) et des facteurs alimentaires comme la consommation de céréales et pommes de terre et d'eau du robinet ont été retrouvés associés à la cadmiurie (tableau 30).

Comme dans l'étude de McElroy (2007) réalisée auprès de 254 femmes du Wisconsin âgées de 20 à 69 ans, l'âge et la consommation tabagique étaient les facteurs qui influençaient le plus la cadmiurie. Dans l'étude ENNS, les facteurs physiologiques (âge, sexe, corpulence, perte récente de poids) expliquaient environ 10 % de la variation de la cadmiurie, les facteurs socio-économiques (situation professionnelle, diplôme, ressenti sur les finances) environ 2 %, l'exposition tabagique environ 2,7 %, les facteurs liés à une alimentation d'origine végétale (céréales et pommes de terre) environ 1,6 %, l'exposition hydrique 0,6 % et la consommation d'alcool 0,3 %. D'autres facteurs liés à la région de résidence ou au pays d'origine contribuaient à moins de 1,5 %.

Du fait de sa faible élimination après absorption par l'organisme, le cadmium s'accumule au cours du temps et sa concentration urinaire augmente donc avec l'âge [ATSDR 1999]. Ceci est conforme aux résultats de l'étude ENNS qui montraient une augmentation de la cadmiurie avec l'âge.

La concentration moyenne de cadmium était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (0,33 µg/g *vs* 0,25 µg/g de créatinine). Ce résultat est retrouvé dans de nombreuses études, notamment dans l'étude française sur les incinérateurs réalisée en 2005 [Fréry 2009] ou dans les études américaines NHANES [CDC 2009] et allemande GerES [Becker 2003]. L'absorption du cadmium est facilitée lors d'une carence en fer, situation qui est plus courante chez les femmes. C'est pourquoi généralement la cadmiurie est plus élevée chez les femmes que chez les hommes [EPA 2000]. D'ailleurs, dans le cas d'une cadmiurie un peu élevée, on vérifie habituellement que la personne ne présente pas d'anémie ferriprive.

La cadmiurie s'est avérée plus faible chez les non-fumeurs et chez les personnes non exposées au tabagisme passif. Le tabagisme est une source bien connue de cadmium qui nécessite d'être prise en compte ; le tabac contient de petites quantités de cadmium et on estime que 20 cigarettes en apportent 1 à 4 µg. La consommation tabagique constitue la source principale de cadmium par inhalation en population générale. Un apport de 1 à 2 µg de cadmium par jour *via* les cigarettes est équivalent à l'apport alimentaire, car l'absorption pulmonaire du métal est environ 10 fois plus importante que son absorption intestinale (>50 % contre 5 %). Une étude *post-mortem* avait mis en évidence un doublement de la teneur en cadmium du cortex rénal chez de gros fumeurs (>20 cigarettes par jour) par rapport aux non-fumeurs [Sumer 1986]. Elle indiquait que cette accumulation chez ces sujets à l'âge de 50 ans pouvait atteindre le quart de la concentration critique rénale de 200 ppm.

Nous avons observé une augmentation de la cadmiurie avec l'augmentation de la fréquence de consommation de certains produits céréaliers (comprenant le pain, les biscottes et certaines céréales), et celle de pommes de terre. L'influence de l'alimentation sur la cadmiurie est un fait bien reconnu. Le cadmium existe naturellement dans les sols. De plus, certaines pratiques agricoles favorisent l'apport de cadmium qui se retrouve ainsi dans les légumes que nous consommons tous les jours (utilisation d'engrais phosphatés, épandage de boues riches en cadmium). Il est bien établi que le cadmium est facilement transféré du sol au végétal sans effet seuil, donc même pour de faibles concentrations dans les sols inférieures à 0,1 ppm. La captation du cadmium par les racines des végétaux dépend de nombreux facteurs ; elle est plus importante dans les sols sableux qu'argileux et à pH bas qu'à pH élevé [CSHPF 1996]. L'apport alimentaire de cadmium dans la population française se fait essentiellement par les légumes et les pommes de terre qui sont les sources contribuant le plus à l'exposition des populations à hauteur respectivement de 21-23 % et 21-27 %. Les autres vecteurs contribuent à des niveaux inférieurs à 5 % de l'exposition alimentaire totale [Leblanc 2004]. Comme Mc Elroy (2007), nous n'avons pas observé de différence d'imprégnation associée à la consommation d'abats ou de crustacés.

On a observé également que la cadmiurie était plus élevée si on consommait principalement de l'eau du robinet plutôt que de l'eau embouteillée. Néanmoins, cet apport hydrique de cadmium influence peu la cadmiurie en comparaison à d'autres facteurs. L'apport en cadmium par l'eau est en général assez faible. Cependant, les conduites d'adduction d'eau peuvent amener du cadmium du fait de son usage dans les soudures ou dans les plastiques.

**I TABLEAU 30 I**

**Facteurs associés au cadmium urinaire chez les adultes âgés de 18 à 74 ans – ENNS 2006-2007**

	N	Moyenne (µg Cd /g cr.)	IC 95 %
<b>Statut tabagique</b>			
Non-fumeur	913	<b>0,28</b>	[0,27-0,29]
Ancien fumeur	560	<b>0,32</b>	[0,30-0,34]
Fumeur	457	<b>0,36</b>	[0,34-0,39]
<b>Tabac passif</b>			
Oui	876	<b>0,32</b>	[0,31-0,34]
Non	1 003	<b>0,30</b>	[0,29-0,31]
<b>Consommation de céréales (pain, biscottes ou céréales du petit-déjeuner)</b>			
Trois fois par jour et plus	894	<b>0,32</b>	[0,31-0,33]
Deux fois par jour	579	<b>0,32</b>	[0,30-0,34]
Une fois par jour	294	<b>0,29</b>	[0,27-0,31]
≤six fois par semaine	146	<b>0,27</b>	[0,26-0,29]
<b>Type d'eau bu principalement</b>			
Eau du robinet	561	<b>0,34</b>	[0,32-0,35]
Les deux (eau du robinet ou embouteillée)	638	<b>0,31</b>	[0,29-0,33]
Eau embouteillée	682	<b>0,29</b>	[0,28-0,30]

IC : intervalle de confiance

Facteurs pris en compte : des facteurs sociodémographiques (tels que âge, sexe, région, pays d'origine), des facteurs socio-économiques (situation professionnelle, diplôme), le tabagisme (actif, passif), la consommation d'eau et d'alcool, des facteurs liés à l'alimentation (consommation de céréales, possession d'un jardin potager, consommation de pommes de terre), créatinine.

## Valeur de référence

Les valeurs de référence sont proposées pour les non-fumeurs âgés de 18 à 74 ans. Le 95<sup>e</sup> percentile dans cette population était égal à 0,79 µg/g de créatinine [0,69-0,89]. Cependant du fait de la forte influence de l'âge et du sexe sur la cadmiurie, il est plus approprié de fixer une valeur de référence différente selon l'âge et le sexe. Chez les hommes de 18 à 39 ans, le 95<sup>e</sup> percentile était égal à 0,34 µg/g de créatinine [0,29-0,39] et pour les individus plus âgés (40-74 ans), il était égal à 0,61 µg/g [0,53-0,69]. Chez les femmes de 18 à 39 ans, le 95<sup>e</sup> percentile était d'environ 0,50 µg/g de créatinine [0,46-0,54] ; il était de 1,04 µg/g cr. [0,92-1,17] au-delà de 40 ans (40-74 ans).

Ainsi, les valeurs de référence proposées sont de :

- **0,50 µg/g de créatinine** pour les personnes adultes de **moins de 40 ans** ;
- **0,7 µg/g chez les hommes** et **1,2 µg/g chez les femmes**, pour les personnes de **plus de 40 ans**.

L'Allemagne a fixé une seule valeur de référence chez les adultes non fumeurs âgés de 25 à 69 ans ; elle est égale à 0,8 µg/g de créatinine ou 0,8 µg/L.

## BIBLIOGRAPHIE

Akesson A, Lundh T, Vahter M, Bellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Strömberg U, Skerfving S. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect* 2005;13(11):1627-31.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for cadmium. Atlanta: ATSDR; 2008. Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>

Alfven T, Jarup L, Elinder CG. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ Health Perspect* 2002;110:699-702.

Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003;206:15-24.

Berglund M, Akesson A, Nermell B, Vahter M. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ Health Perspect* 1994;102:1058-66.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC; 2009. 520 p.

CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France). Plomb, cadmium et mercure. Paris: CSHPF, Section de l'alimentation et de la nutrition; 1996. 287 p.

Cstee (Scientific Committee On Toxicity, Ecotoxicity And The Environment). Opinion On The Results Of The Risk Assessment Of Cadmium Metal. Cstee, European Commission; 41<sup>st</sup> Plenary Meeting. January 2004. 15 p.

EFSA/AESA (Autorité européenne de sécurité alimentaire). L'EFSA réduit la dose tolérable de cadmium dans l'alimentation. Communiqué de presse 20 mars 2009. Disponible sur : [http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa\\_locale-1178620753816\\_1211902396263.htm](http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753816_1211902396263.htm)

EPA (Environmental Protection Agency). Cadmium Compounds Hazard Summary-Created in April 1992; revised in January 2000. Available on: [www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cadmium.html](http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cadmium.html)

EU (European Commission). Scientific Committee On Toxicity, Ecotoxicity And The Environment (CSTEE). Opinion on the results of the risk assessment of: Cadmium Metal Human Health. Health & Consumer Protection Directorate-General. Adopted by the CSTEE during the 41<sup>st</sup> Plenary Meeting of January 2004;1-15.

Ezaki T, Tsukahara T, Moriguchi J, Furuki K, Fukui Y, Ukai H, Okamoto S, Sakurai H. No clear-cut evidence for cadmium-induced renal tubular dysfunction among over 10,000 women in the Japanese general population: a nationwide large-scale survey. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:186-96. doi 10.1007/s00420-002-0389-2.

Fréry N, Ohayon A, Quénel P. Enquête sur l'exposition de la population aux polluants d'origine industrielle – Région de Salsigne (Aude). Saint-Maurice: Réseau national de santé publique; rapport 1998. 50 p. et annexes.

Fréry N, Volatier JL, Zeghnoun K, Sarter H, Falq G, Thébault A, Pascal M, Bérat B, De Crouy-Chanel P. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères – Rapport d'étude. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2009. 228 p. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr>

Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2008;(51): S49-S56.

Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, Kayama F. Dietary exposure to cadmium at close to the current provisional tolerable weekly intake does not affect renal function among female Japanese farmers. *Environ Res* 2004;95:20-31.

Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R. Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. *Lancet* 1999;354:1508-13.

Leblanc JC, Volatier JL, Verger P, Guérin T. Étude de l'alimentation totale française. Mycotoxines, minéraux et éléments traces. Maisons-Alfort: Afssa-INRA; 2004. 68 p.

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Québec: INSPQ; 2004. 95 p. et annexes.

Jarup L, Hellstrom L, Alfven T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schutz A, Elinder CG. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study [published erratum appears in *Occup Environ Med* 2002;59:497]. *Occup Environ Med* 2000;57:668-72.

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Sixty-first meeting Rome, 10-19 June 2003. Annex 4. Cadmium. 16-22.

Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G, Kong Q, Bernard A. Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res* 2004;96:353-9.

McElroy JA, Shafer MM, Hampton JM, Newcomb PA. Predictors of urinary cadmium levels in adult females. *Sci Total Environ* 2007;382(2-3):214-23.

NIPH (National Institute of Public Health). Summary report – 2005. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague: NIPH; 2006. 126 p. Available on: <http://www.szu.cz/chzpa/sumrep.htm>.

NIPH (National Institute of Public Health). Environmental Health monitoring system in the Czech Republic. Summary Report - 2009. Prague: NIPH, 2<sup>nd</sup> ed.; 2010. 94 p.

Available on: [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna\\_zprava/Szu\\_10.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrnna_zprava/Szu_10.pdf).

Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect* 2002;110:151-5.

ORS PACA (Observatoire régional de la santé de Provence-Alpes-Côte d'Azur) et InVS (Institut de veille sanitaire). Évaluation des conséquences sanitaires et environnementales de la pollution d'origine industrielle au cadmium autour du site TLM dans le XV<sup>e</sup> arrondissement de Marseille. Rapport d'étude. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2001. 126 p. Disponible sur : <http://www.se4s-orspaca.org/depot/pdf/01-R5.pdf>.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 201. 300 p.

Staessen J, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999;353:1140-4.

Suwazono Y, Kobayashi E, Okubo Y, Nogawa K, Kido T, Nakagawa H. Renal effects of cadmium exposure in cadmium non polluted areas in Japan. *Environ Res* 2000;84(Section A):44-55.

Sumer KH, Drasch GA, Heimaier HE. Metallothionein and cadmium in human kidney cortex. Influence of smoking. *Human Toxicol* 1986;5:27-33.

Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect* 2008;116(1):51-6.

# Chrome (Cr)

CAS N° 7440-47-3 ; masse atomique : 52

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

Le chrome (Cr) est un élément naturel que l'on trouve dans les roches, le sol, dans la poussière et les gaz volcaniques, lors de productions industrielles et dans le règne animal. Le chrome est présent dans l'environnement sous différents états d'oxydation. Les formes les plus communes sont le chrome (0), le chrome (III), et le chrome (VI). Le chrome (III) existe naturellement dans l'environnement et est un oligoélément essentiel, notamment pour le métabolisme des sucres, des protéines et des graisses chez l'homme.

Le chrome (VI) et le chrome (0) sont généralement produits par des processus industriels. Le chrome sous forme métallique (0) est un métal dur, de couleur gris-argenté qui résiste à la corrosion. Il est utilisé comme constituant d'alliage (par exemple, dans l'acier inoxydable). Le chrome (VI) et plus rarement le chrome (III) sont employés pour l'électrodéposition de chrome (chromage) ; des dérivés du chrome (VI) et du chrome (III) sont utilisés comme colorants et pigments, pour le tannage des peaux, dans l'industrie textile et la préservation du bois (mélange Cu-Cr-As ou Cu-Cr-B).

L'exposition par le chrome peut se produire *via* l'air, l'eau, l'alimentation et la fumée de cigarette.

Le chrome est naturellement présent dans le sol à des concentrations très variables (<1-250 mg/kg). Dans l'air en milieu rural, la concentration du chrome est presque toujours inférieure à 10 ng/m<sup>3</sup> ; en milieu urbain, elle peut atteindre 50 ng/m<sup>3</sup>.

Le chrome est ubiquitaire dans notre environnement moderne : de nombreux objets de la vie courante en contiennent. Les contacts cutanés sont donc fréquents.

Dans la population générale, le chrome absorbé provient principalement de l'alimentation. Les apports quotidiens moyens sont compris entre 30 et 1 000 µg, mais généralement inférieurs à 100 µg/j. L'apport moyen journalier estimé par l'Afssa et l'Inra pour la population française est de 77 µg chez les adultes. Les aliments les plus riches en chrome sont par ordre décroissant le chocolat, les céréales et produits céréaliers, les fromages, les abats (foie, rognons) et la charcuterie, les sucres et dérivés, les condiments. Le pain, les biscottes et les boissons non alcoolisées et les plats préparés ont été identifiées par l'Afssa et l'Inra comme les vecteurs les plus importants de l'exposition alimentaire des populations [Leblanc 2004]. On en retrouve également dans les fruits de mer. Il semble que l'agriculture intensive et le raffinage (du sucre par exemple) réduisent la teneur en chrome des aliments. Les ustensiles de cuisine peuvent contribuer largement à l'apport.

La concentration de chrome dans les eaux de surface est généralement comprise entre 1 et 10 µg/L. Dans les eaux souterraines, elle est habituellement inférieure à 1 µg/L. Dans l'eau destinée à la consommation humaine, elle est fréquemment inférieure à 2 µg/L, mais elle peut être beaucoup plus importante (du fait des tuyauteries et de la robinetterie). En France, la valeur limite pour le chrome dans l'eau de boisson est de 50 µg/L.

D'assez nombreuses publications indiquent que dans certaines conditions, les prothèses chirurgicales sont susceptibles de libérer de grandes quantités des métaux qui les constituent et d'augmenter, en conséquence les concentrations de ceux-ci, en particulier celles du chrome, dans les liquides et tissus biologiques.

En milieu professionnel, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) aux dérivés du Cr<sup>VI</sup> est de 50 µg/m<sup>3</sup>. Pour le Cr<sup>III</sup> et le métal, elle est de 2 mg/m<sup>3</sup>.

### Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

L'absorption des dérivés du chrome dépend de divers critères, dont la forme chimique et la voie d'exposition. Les dérivés hexavalents (Cr<sup>VI</sup>) sont mieux absorbés que les dérivés trivalents (Cr<sup>III</sup>). L'absorption digestive du Cr<sup>III</sup> est très faible (<1 %) et celle du Cr<sup>VI</sup> n'est pas très importante (3 à 10 %) car il est, en grande partie, réduit en Cr<sup>III</sup> dans l'estomac. Le Cr<sup>III</sup> n'est pas absorbé à travers la peau intacte ; il y a, en revanche, un passage systémique par cette voie du Cr<sup>VI</sup> qui est augmenté du fait des lésions induites par ces composés corrosifs.

Dans le sang, le Cr<sup>III</sup> est principalement fixé aux protéines plasmatiques (en particulier à la transferrine) et ne pénètre pas dans les hématies. Le Cr<sup>VI</sup>, au contraire, passe rapidement la membrane érythrocytaire. Réduit ensuite en Cr<sup>III</sup>, auquel la membrane cellulaire est imperméable, il en résulte une séquestration érythrocytaire du chrome dont les mouvements suivent ceux des hématies.

Le chrome est distribué dans tous les tissus. Seul le Cr<sup>VI</sup> est capable de pénétrer dans les cellules. Il y est rapidement réduit en Cr<sup>III</sup>. Les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie, les reins et au niveau du site d'absorption. L'excrétion du chrome est principalement urinaire ; c'est seulement du Cr<sup>III</sup> qui est éliminé dans les urines. La décroissance des concentrations plasmatiques est triphasique avec des demi-vies de 7 heures (0,5-12 h), un à 14 jours et trois à 12 mois ; des demi-vies terminales, beaucoup plus longues (plusieurs années), sont rapportées par certains auteurs.

### Effets sanitaires

Le chrome sous forme de Cr<sup>III</sup> joue un rôle essentiel pour l'organisme, alors que sous la forme de Cr<sup>VI</sup>, il est connu pour son caractère cancérigène.

En tant qu'oligoélément, le chrome est surtout connu pour son rôle dans le métabolisme des glucides, des protéines ainsi que des lipides. Il joue un rôle important au niveau de l'insuline et de la tolérance au glucose et a un rôle protecteur sur les risques d'hypercholestérolémie et d'hypertension artérielle.

Chez l'homme, une déficience en chrome peut produire des symptômes qui sont semblables à ceux observés dans le diabète et les maladies cardiovasculaires. Elle peut, en effet, affecter le potentiel de l'insuline à réguler le niveau de sucre dans l'organisme.

Les pathologies liées à l'exposition prolongée aux dérivés minéraux du chrome sont essentiellement cutanées et respiratoires.

Lors d'une exposition cutanée, le Cr<sup>VI</sup> peut être à l'origine de dermatites d'irritation ; il est sensibilisant et fréquemment responsable d'eczéma de contact. Le ciment est souvent à l'origine d'une sensibilisation au chrome. Chez les sujets sensibilisés au chrome, les objets de la vie courante, voire les traces contenues dans les aliments, peuvent provoquer des poussées.

Lors d'une exposition aérienne, des concentrations élevées de Cr<sup>VI</sup> dans l'air peuvent causer une irritation nasale (voire des ulcérations et une perforation de la cloison nasale) ainsi que des maladies respiratoires chroniques irritatives ou allergiques (asthme, pharyngite, laryngite ou bronchite chronique). Les concentrations de chrome dans l'air capables de causer ces effets peuvent différer selon les types de composés de chrome, avec des effets se produisant à des concentrations plus faibles avec le Cr<sup>VI</sup> qu'avec le Cr<sup>III</sup>.

Lors d'une exposition orale aiguë ou subaiguë, les principaux effets observés chez les animaux et chez l'homme sont une irritation, des ulcères digestifs (estomac, intestin grêle), une cytolyse hépatique, une hémolyse (responsable d'une anémie) et une atteinte tubulaire rénale. Plusieurs études épidémiologiques ont montré un risque élevé d'altérations de la fonction tubulaire rénale chez les individus exposés au chrome. Les composés du chrome (III) sont beaucoup moins toxiques et ne semblent pas poser ces problèmes.

Expérimentalement, l'administration répétée de chromates (VI) a produit des lésions testiculaires et des altérations du sperme. Une altération de la qualité du sperme est également rapportée dans des groupes de travailleurs exposés au Cr<sup>VI</sup>. Chez de petits animaux de laboratoires, l'exposition au Cr<sup>VI</sup> pendant la gestation a produit des malformations fœtales ; ce type d'effet n'a pas été rapporté chez l'homme.

L'exposition professionnelle à des fumées ou des aérosols de Cr<sup>VI</sup> est associée à des excès de risque de cancer bronchopulmonaires, du nez et des sinus. Le Circ a classé les dérivés du Cr<sup>VI</sup> dans le groupe 1 des substances certainement cancérigènes pour l'homme.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES DE CHROME

La concentration urinaire de chrome est un bon indicateur de l'exposition au Cr<sup>VI</sup>. Elle est habituellement inférieure à 0,5 µg/L (ou 0,5 µg/g de créatinine) chez les personnes qui ne sont pas exposées au chrome [INRS, 2009].

En milieu professionnel, elle doit rester inférieure à 30 µg/g de créatinine chez les soudeurs exposés (prélèvement en fin de poste et en fin de semaine) ; elle ne doit pas s'élever de plus de 10 µg/g de créatinine au cours d'un poste de travail, dans la même population. La valeur limite en fin de poste et en fin de semaine proposée en Finlande pour les opérations de chromage électrolytique est de 5,2 µg/L. Les données disponibles ne permettent pas de proposer des valeurs limites biologiques pour les autres métiers exposant au chrome hexavalent.

La présence d'une quantité mesurable de chrome dans l'urine est un indicateur d'exposition au chrome, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de chrome plus élevés que ceux observés dans la population générale.

## Concentrations de chrome urinaire dans la population française

Les niveaux urinaires de chrome sont présentés pour la population française adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS. La concentration urinaire du chrome a pu être quantifiée dans 98 % des cas, avec des limites de détection et de quantification de chrome qui sont égales respectivement à 6 et 18 ng/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne de chrome urinaire dans cette étude était de 0,17 µg/g de créatinine (ou de 0,19 µg/L), avec une médiane égale à 0,17 µg/g de créatinine (0,19 µg/L) et un 95<sup>e</sup> percentile de 0,54 µg/g de créatinine (0,65 µg/L).

Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 1,43 µg/g de créatinine (ou P99=1,34 µg/L) avec une valeur maximale de 33,59 µg/g de créatinine (soit 35,6 µg/L). Il s'agit d'une femme appartenant à la tranche d'âge 40-59 ans. L'analyse de sensibilité effectuée par rapport à la valeur extrême a montré un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

Un nombre très restreint de la population (0,33 %) dépassait la valeur de 2 µg/g de créatinine ; les concentrations au-delà de cette valeur résultent habituellement d'expositions professionnelles, de contamination du prélèvement ou d'autres expositions comme éventuellement les prothèses. Les données du questionnaire n'identifiaient pas de source d'exposition professionnelle évidente.

TABLEAU 32 I

### Distribution du chrome urinaire (µg/g de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,17</b>	[0,16- 0,18]	0,08	0,12	0,17	0,26	0,38	<b>0,54</b>	[0,50-0,59]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,17</b>	[0,16-0,18]	0,087	0,121	0,174	0,271	0,403	0,578	[0,51-0,65]
Hommes	756	<b>0,16</b>	[0,15-0,17]	0,085	0,112	0,164	0,246	0,365	0,527	[0,46-0,59]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,15</b>	[0,14-0,16]	0,080	0,103	0,141	0,215	0,351	<b>0,468</b>	[0,40-0,54]
40 à 59	972	<b>0,17</b>	[0,16-0,18]	0,092	0,127	0,173	0,263	0,349	<b>0,468</b>	[0,4 0-0,54]
60 à 74	430	<b>0,21</b>	[0,19-0,23]	0,088	0,134	0,218	0,315	0,570	<b>0,754</b>	[0,35-1,16]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

TABLEAU 33 I

### Distribution du chrome urinaire (µg/L) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,19</b>	[0,18-0,20]	0,08	0,13	0,19	0,30	0,46	0,65	[0,61-0,68]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,16</b>	[0,15-0,17]	0,074	0,112	0,168	0,272	0,412	0,600	[0,53-0,67]
Hommes	756	<b>0,21</b>	[0,20-0,23]	0,096	0,143	0,216	0,327	0,500	0,686	[0,62-0,75]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,21</b>	[0,19-0,23]	0,089	0,135	0,216	0,338	0,541	0,690	[0,60-0,78]
40 à 59	972	<b>0,18</b>	[0,17-0,19]	0,089	0,127	0,190	0,283	0,401	0,531	[0,48-0,58]
60 à 74	430	<b>0,16</b>	[0,14-0,18]	0,068	0,0103	0,158	0,260	0,407	0,560	[0,07-1,05]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.



## Comparaisons nationales et internationales

Les niveaux de chrome urinaire observés dans la population adulte française étaient assez faibles et comparables à ceux observés dans d'autres pays industrialisés (tableau 34).

Ils étaient similaires aux niveaux observés dans deux études aux États-Unis ou en **Allemagne** dans l'étude GerES II réalisée en 1990-92 chez environ 4 000 adultes.

Aux **États-Unis**, l'une des études avait été menée entre 1988-1994 sur un sous-échantillon d'environ 500 personnes issues de l'étude plus vaste NHANES III [Paschal 1998] et les concentrations de chrome urinaire se situaient au-delà du niveau de détection (0,1 µg/L) dans 54 % des cas. Dans une autre étude plus limitée réalisée en 2000 auprès de 92 pompiers et de 135 résidents issus de la population de l'étude NHANES III, les concentrations urinaires de chrome des résidents étaient similaires à celles observées dans la présente étude [Wolfe 2004]. En revanche, en 1998, Komaromy-Hiller *et al.* avaient observé chez 1 045 Américains une moyenne et une médiane de la concentration urinaire de chrome nettement supérieures ; selon eux, un biais pouvait provenir de l'inclusion de personnes exposées professionnellement.

Au **Canada**, l'étude de l'Institut national de santé publique du Québec conduite en 2001 n'a pas permis d'estimer la chromurie de la population car le chrome n'était mesurable que chez 7,4 % des individus inclus dans l'étude, la LOD étant égale à 0,26 µg/L.

Les niveaux de chrome urinaire de la présente étude étaient en moyenne un peu plus faibles que ceux observés dans deux études réalisées en **Espagne** au cours de la même période, l'une dans une population adulte représentative de diverses villes d'Andalousie [Aguilera 2008] et l'autre dans le Pays basque dans la région de Bilbao [Zubero 2008]. La comparaison avec l'étude d'Aguilera est à nuancer dans la mesure où 73,6 % des concentrations de chrome urinaire étaient en dessous de la LOD égale à 0,50 µg/L et que ces concentrations étaient alors remplacées par LOD/2.

En **Italie**, une étude réalisée il y a 20 ans en Lombardie [Minoia 1990] indiquait une concentration moyenne de chrome urinaire environ quatre fois plus élevée que celle de l'étude ENNS et huit fois plus que l'étude d'Apostoli réalisée auprès de 890 Italiens résidant dans huit zones différentes d'Italie (1997). Dans l'étude d'Apostoli, un effort particulier avait été mené pour exclure les personnes exposées à des sources spécifiques de chrome, au niveau professionnel, environnemental (résidence près d'une source industrielle émettrice de chrome) et médical (port de prothèse). L'auteur signalait qu'en 20 ans, les valeurs de chrome urinaire en population générale avaient baissé, passant de plus d'1 µg/L à des valeurs comprises entre 0,5 et 0,2 µg/L, vraisemblablement en raison d'une amélioration des techniques analytiques qui se sont accompagnées d'une baisse de la LOQ. Néanmoins, en raison d'une chromurie indétectable chez 28 % des participants à l'étude (la chromurie étant alors remplacée par LOD/2=0,025 µg/L), la moyenne géométrique a été estimée par une procédure d'interpolation linéaire, qui a peut-être sous-estimé sa valeur réelle, selon les auteurs.

En 1993, la distribution obtenue à partir d'un sous-échantillon de 186 **Danois** âgés de 40 à 70 ans dans le cadre du projet EURO-TERVIHT [Trace Element Reference Values in Human Tissues ; Kristiansen 1997] était similaire à celle observée dans la présente étude (ENNS).

En **Belgique**, dans une étude récente conduite dans la région du Hainaut chez des enfants de 5 à 12 ans, la concentration urinaire médiane de chrome était environ le double de celle observée chez les adultes d'ENNS [Dewolf 2009], mais similaire aux niveaux observés en Espagne.

I TABLEAU 34 I

### Comparaison des concentrations urinaires de chrome dans la population générale en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne ou médiane	P95
<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1 991	MG=0,17 µg/g cr. MG=0,19 µg/L	0,54 µg/g 0,65 µg/gL
<b>États-Unis</b> [Paschal 1998]	1988-1994	6-88 ans (NHANES III)	496	Med=0,12 µg/g cr.	0,60
[Komaromy-Hiller 2000]	1997-1998	US patients	1 045	MG=1,2 µg/L	
[Wolfe 2004]	2000	6-88 ans (NHANES III)	135	MG=0,18 µg/g cr.	0,60
<b>Canada</b> [INSPQ 2004]	2001	18-65 ans	318	Med< LOD=0,26 µg/L	
<b>Allemagne</b> GerES II [Krause 1996]	1990-1992	25-69 ans	4 002	MG=0,12 µg/g cr. MG=0,17 µg/L	0,50 µg/g cr. 0,62 µg/L
<b>Espagne</b> [Aguilera 2008]	2003-2004	18-69 ans	861	Med=0,31 µg/g cr. Med=0,25 µg/L	2,00 1,87
[Zubero 2008]	2006	20-69 ans	93	MG=0,51 µg/g. cr.	
<b>Italie</b> [Minoia 1990]	1989	Adultes (m ~ 41 ans)	879	Ma=0,61 ± 0,11 µg/L 0,04-1,5 µg/L	
[Apostoli 1997]	1995	20-63 ans huit régions d'Italie	890	MG=0,08 µg/L	0,24 µg/L
<b>Danemark</b> [Kristiansen 1997]	1993	Adultes 40-70 ans (EURO-TERVIHT)	186	Med=0,22 µg/L	0,68 µg/L
<b>wallonne</b> [Dewolf 2009]	2008	Enfants 5-12 ans	386	Med=0,31 µg/g cr.	1,93

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; Ma : moyenne arithmétique.

### Facteurs associés aux niveaux urinaires de chrome

Dans l'étude ENNS, les facteurs retrouvés associés au chrome urinaire étaient l'âge, la consommation de coquillages et crustacés et la consommation de bière ou de cidre.

La créatinine, qui permet de prendre en compte la diurèse, expliquait 15,4 % de la variance du modèle destiné à identifier les facteurs qui influencent les niveaux de chrome urinaire. Ce modèle comprenait différents facteurs : âge, sexe, degré d'urbanisation, diplôme, ostéoporose, consommation de coquillages et crustacés et consommation de bière ou de cidre.

Hormis la créatinine, l'âge était le facteur qui influençait le plus les concentrations urinaires de chrome (environ 2 %). En fait ces concentrations rapportées à la créatinine urinaire augmentaient à partir de 55 ans. Par ailleurs, les personnes signalant une ostéoporose semblaient présenter des niveaux urinaires de chrome légèrement plus élevés (p=0,07). On ne dispose pas vraiment de preuve d'une accumulation osseuse du chrome. En revanche, il est possible que l'ostéoporose traduise un facteur indirect du fait de porter une prothèse chirurgicale ; il en va de même en partie pour l'âge. On peut être équipé de prothèse à tout âge, mais la probabilité est particulièrement élevée après 55 ans d'être équipé de prothèse (hanche, genou) particulièrement susceptible de libérer des métaux.

Paschal dans une étude conduite dans la population américaine en 1998 [Paschal 1998], n'avait retrouvé d'association ni avec le sexe, ni avec l'âge, mais il n'avait étudié que deux classes d'âge (< ou ≥18 ans). En Espagne, dans la région d'Andalousie, Aguilera avait observé des niveaux de chrome plus élevés dans le groupe de personnes le plus âgé (60-69 ans) et également chez les femmes [Aguilera 2008].

Dans la population française, les niveaux urinaires de chrome urinaire ajustés sur les divers facteurs ne différaient pas chez les hommes et les femmes. Dans l'étude allemande GerES II, une relation avait été observée avec le sexe, les

femmes ayant les niveaux les plus élevés, lorsque la concentration urinaire était rapportée à la créatinine urinaire ; cette relation disparaissait quand la concentration était exprimée en µg/L [Krause 1996].

Dans la population française, la consommation de bière ou de cidre et dans une moindre mesure la consommation des coquillages et crustacés influençaient légèrement les concentrations urinaires de chrome, chacun de ces deux facteurs expliquant environ 1 % de la variabilité du chrome urinaire sur l'ensemble de la population d'étude.

Ainsi, la concentration urinaire de chrome était peu différente entre les personnes consommant des coquillages et crustacés plus d'une fois par mois en comparaison avec celles qui en consommaient moins souvent (plus d'une fois par mois : 0,18 µg/g cr. vs 0,17 µg/g cr. pour une fois par mois ou moins,  $p \approx 0,1$ ). La présence de chrome a été signalée dans les fruits de mer, mais ces aliments n'avaient pas été identifiés comme une source majeure de chrome alimentaire dans l'étude sur les apports alimentaires réalisée par l'Afssa et l'Inra en 2004. Par ailleurs, aucune relation n'a été observée avec la consommation d'abats ou de poisson. Dans l'étude d'Aguilera en Espagne, la consommation de poisson (mais pas de fruits de mer) semblait être légèrement associée à une augmentation du chrome urinaire [Aguilera 2008].

La consommation journalière de bière ou de cidre semblait augmenter la concentration urinaire de chrome ( $p=0,02$ ). Les personnes qui consommaient deux demis ou plus par jour avaient des niveaux de chrome plus élevés que celles qui n'en consommaient qu'un verre ou jamais (jamais ou un verre par jour : 0,17 µg/g cr.,  $\geq$  deux verres par jour : 0,21 µg/g cr.). Le fait que le chrome soit présent dans les céréales explique probablement en partie la relation observée. Aguilera *et al.* n'ont pas noté de relation entre la consommation d'alcool et de chrome urinaire [Aguilera 2008].

Comme celles des autres oligo-éléments, la teneur de chrome est faible dans les denrées alimentaires et varie selon l'exposition au chrome dans l'environnement et au cours de la fabrication. En règle générale, la viande, les crustacés, les poissons, les œufs, les céréales complètes et certains fruits et légumes sont de bonnes sources de chrome. L'étude ENNS a ainsi retrouvé une très légère association avec les consommations de coquillages, de crustacés et de bière fabriquée à partir de céréales.

## Valeurs de référence

La valeur de la chromurie en dessous de laquelle se retrouvait 95 % de l'ensemble de la population d'étude (95<sup>e</sup> percentile) était de 0,54 µg/g de créatinine [0,50-0,59]. La concentration urinaire de chrome augmentait avec l'âge, mais ne différait pas chez les hommes et les femmes. Jusqu'à 60 ans, 95 % de la population avaient des concentrations urinaires de chrome inférieures à 0,5 µg/g cr (en fait, 0,47 µg/g cr. [0,41-0,52]). Au-delà de 60 ans, le percentile 95 s'élevait à 0,75 µg/g cr [0,37-1,14].

Les valeurs de référence proposées pour le chrome urinaire sont, en conséquence, de **0,50 µg/g** de créatinine chez les personnes de **moins de 60 ans** et de **1 µg/g cr.** chez les personnes de **60 ans et plus**.

## BIBLIOGRAPHIE

Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernández AF, Godoy P, Pla A, Ramos JL; DASAHU group. Biomonitoring of urinary metals in a population living in the vicinity of industrial sources: a comparison with the general population of Andalusia, Spain. *Sci Total Environ* 2008;15;407(1):669-78.

Apostoli P, Maranelli G, Duca PG, Bavazzano P, Bortoli A, Cruciatti A, Elia G, Minoia C, Piccinini R, E Sabbioni S, Sciarra G, Soave C. Reference values of urinary chromium in Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:173-9.

Dewolf MC, Bouvies P, Fierro P, Rubini A, Fris W, Van Cauwenberge A, Noël E, Zhang WH, Marijns A, Passelecq C. Biomonitoring de populations infantiles exposées à différents niveaux de pollution en Province de Hainaut (2007-2009); novembre 2009. 70 p.

Komaromy-Hiller G, Ash KO, Costa R, Howerton K. Comparison of representative ranges based on U.S. patient population and literature reference intervals for urinary trace elements. *Clinica Chemica Acta* 2000;296:71-80.

Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C. Umwelt survey 1990/92. Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring. Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. *WaBoLu Hefte* 1/96, Berlin: UBA, (Umweltbundesamt); 1996. 482 p. Available on: <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit-e/survey/us9092/urin.htm>

INRS (Institut national de recherche et sécurité). Chrome et ses composés. Biotox – Substance. France ; septembre 2009. Disponible sur : [http://www.hst.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/0/e0d51a61175ba381c1256dad003599b2/\\$FILE/visu.html](http://www.hst.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/0/e0d51a61175ba381c1256dad003599b2/$FILE/visu.html)

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Québec: INSPQ; 2004. 95 p. et annexes.

Leblanc JC, Volatier JL, Verger P, Guérin T. Étude de l'alimentation totale française. Mycotoxines, minéraux et éléments traces. Maisons-Alfort: Afssa-INRA; 2004. 68 p.

Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community I. A study of 46 elements in urine, blood, and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89-105.

Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caldwell KL. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res* 1998;76(1):53-9.

Wolfe MI, Mott JA, Voorhees RE, Sewell CM, Paschal D, Wood CM, McKinney PE, Redd S. Assessment of urinary metals following exposure to a large vegetative fire, New Mexico, 2000. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004;14:120-8.

Zubero MB, Aurrekoetxea JJ, Ibarluzea JM, Arenaza MJ, Rodríguez C, Sáenz JR. Heavy metals (Pb, Cd, Cr and Hg) in the general adult population near an urban waste treatment plant in Biscay, Spain, in 2006. *Rev Esp Salud Publica* 2008;82(5):481-92.

## Cobalt (Co)

CAS N° 7440-48-4 ; masse atomique : 58,93

### INFORMATION GÉNÉRALE

#### Sources d'exposition et utilisations

Le cobalt est un élément naturel présent dans les roches, le sol, l'eau, les plantes, et les animaux. Il est utilisé pour produire des alliages très résistants (aviation, automobile (moteur, pneu, airbag)), des aimants, des outils de coupe (scies, forets), des ustensiles de cuisine et des alliages dentaires et chirurgicaux (prothèses). Il sert de liant au diamant pour la production de disques à polir et au carbure de tungstène pour celle d'outils d'usinage hautement résistants. Les sels de cobalt sont employés comme pigments (émaux, encres, peintures, verre, porcelaine), siccatifs de peintures, de vernis ou de mastics, catalyseurs et accélérateurs de polymérisation (en particulier, de résines polyesters) et apprêt pour l'émail vitrifié recouvrant les accessoires en métal des salles de bain et les gros appareils électroménagers (réfrigérateurs, cuisinières, etc). Le cobalt radioactif est employé à des fins médicales (radiothérapie) et pour stériliser certains produits de consommation.

La concentration du cobalt dans le sol est généralement faible (0,1-50 µg/kg). Il est habituellement associé à d'autres métaux comme le cuivre, le nickel, le manganèse et l'arsenic. Le cobalt constitue un élément indispensable à de nombreux végétaux.

Dans les eaux de surface et souterraines sa concentration est habituellement inférieure à 10 µg/L. Elle est inférieure à 5 µg/L dans l'eau destinée à la consommation humaine. Sa concentration dans l'air est de l'ordre du pg/m<sup>3</sup>, à distance d'une source de pollution industrielle.

Le cobalt est aussi un oligoélément essentiel qui intervient dans différentes réactions enzymatiques et il est un constituant de la vitamine B12, la cobalamine.

Pour la population générale, l'exposition au cobalt est principalement alimentaire. L'apport moyen journalier de cobalt alimentaire a été estimé à 7,5 µg chez les adultes de la population française (2,5<sup>e</sup> percentile égal à 3,5 µg et 97,5<sup>e</sup> percentile égal à 14 µg ; [Inra-Afssa, 2004]).

Les aliments présentant les teneurs les plus élevées en cobalt (25-50 µg/kg) sont par ordre décroissant : le chocolat, les mollusques et crustacés, les fruits secs et graines oléagineuses et les pâtes. Les sources alimentaires majeures de la vitamine B12 sont les produits animaux comme la viande (surtout le foie), le poisson, la volaille, les fruits de mer, le lait, le fromage et les œufs.

Par ailleurs, une augmentation des concentrations urinaires de cobalt a été notée chez des individus prenant des complexes multivitaminés.

Une pratique qui a eu lieu dans les années 1960 et qui est interdite aujourd'hui est l'ajout de sels de cobalt dans la bière comme agent moussant.

Le cobalt peut se retrouver dans la circulation générale des patients qui ont reçu des implants chirurgicaux ou des prothèses fabriquées à partir d'alliages de cobalt. L'exposition professionnelle peut provenir de la galvanisation, du traitement d'alliages, de l'utilisation d'outils de coupe ou de disques à polir contenant du cobalt.

#### Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Le cobalt est absorbé par voie orale et pulmonaire. L'absorption à travers la peau intacte est très faible ou nulle.

Les vapeurs, les fumées et les aérosols de cobalt sont absorbés par voie respiratoire ; l'absorption des oxydes serait d'environ 30 %.

L'absorption digestive varie de 1 à 45 %. Elle dépend de l'hydrosolubilité du composé ; elle est augmentée en cas de carence martiale ou de régime pauvre en protéines.

Dans le plasma, le cobalt est principalement lié aux protéines. Il est distribué dans tous les tissus, mais les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie et dans les reins.

L'excrétion est principalement urinaire ; elle est biphasique avec une première période rapide, dont la demi-vie est de quelques jours (deux-trois jours) et une seconde période lente sur une fraction moins importante (10-15 %), avec une demi-vie de plusieurs années.

## Effets sanitaires

Le cobalt (Co) est un oligoélément essentiel en tant qu'atome central de liaison de la vitamine B12 (cobalamines). Il joue de fait un rôle physiologique important, puisque la vitamine B12 intervient en tant que coenzyme dans des réactions enzymatiques de transfert de groupement méthyl dans le métabolisme des acides aminés, en particulier dans la synthèse de méthionine à partir d'homocystéine. La vitamine B12 est exclusivement synthétisée par les bactéries et est présente dans les aliments d'origine animale, liée à des protéines. Les sources alimentaires majeures en B12 sont les produits animaux comme la viande, le poisson, la volaille, les fruits de mer, le lait, le fromage et les œufs.

La plupart des dérivés inorganiques du cobalt sont irritants pour la peau et les muqueuses. Ils sont sensibilisants. Les contacts cutanés répétés peuvent être responsables d'une dermatite d'irritation, d'urticaire ou d'eczéma de contact. Dans le milieu professionnel, la sensibilisation au cobalt est assez fréquente, en particulier chez les potiers et les céramistes, dans le secteur du bâtiment, et chez les utilisateurs de résines polyester.

L'exposition répétée aux oxydes ou aux sels de cobalt peut être à l'origine d'une irritation des voies respiratoires. Elle peut aussi induire une rhinite et un asthme allergiques.

Dans le milieu professionnel, le cobalt est le principal responsable de l'alvéolite fibrosante due aux "métaux durs" (le cobalt est le liant des métaux frittés), le premier stade de la maladie étant un syndrome irritatif bronchique.

Le cobalt est cardiotoxique. Des cardiomyopathies ont été observées dans le passé en Belgique, aux États-Unis et au Canada chez des buveurs de bière additionnée de cobalt, en tant qu'agent modificateur de la texture de la mousse, au cours des années 1960.

L'absorption répétée de cobalt peut aussi produire une hypothyroïdie et une hyperplasie thyroïdienne. Des cas en ont été rapportés chez des consommateurs de bières contaminées par le cobalt, chez des malades traités par des dérivés du cobalt (contre l'anémie) et chez des travailleurs exposés. Quelques cas de polyglobulie ont été également rapportés chez des buveurs de bière contaminée par le cobalt ou des travailleurs exposés.

Expérimentalement, l'administration de cobalt a entraîné une oligospermie, une asthénospermie et une diminution de la fertilité chez la souris mâle. Il n'y a pas de donnée publiée permettant l'évaluation d'effet sur la fertilité humaine.

Des études épidémiologiques ont montré un excès de risque de cancer bronchopulmonaire associé à l'exposition aux métaux durs (cobalt associé au carbure de tungstène). Le Circ a classé le cobalt dans le groupe 2B des substances possiblement cancérigènes pour l'espèce humaine et les métaux durs dans le groupe 2A des agents probablement cancérigènes pour l'homme. Dans l'Union européenne, le chlorure et le sulfate de cobalt sont classés dans la catégorie 1B des agents probablement cancérigènes pour l'espèce humaine.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES DE COBALT

La concentration urinaire de cobalt est un bon indicateur de l'exposition au cobalt et à ses dérivés, à l'exception des oxydes et des composés organiques. Parce que les concentrations de cobalt urinaire baissent rapidement dans les 24 heures après que l'exposition cesse [Alexandersson 1988], les dosages urinaires reflètent principalement l'exposition récente, bien qu'une exposition professionnelle substantielle puisse produire des niveaux urinaires élevés pendant plusieurs semaines. Une exposition récente via l'inhalation de composés de cobalt solubles peut être contrôlée efficacement en mesurant le cobalt dans l'urine ou le sang [Lison 1994].

Dans la population générale, la cobalturie est généralement inférieure à 2 µg/g créatinine [INRS 2009].

Les corrélations entre les niveaux d'exposition aérienne et la cobalturie sont bien documentées en milieu professionnel [Ichikawa 1985 ; Lauwerys 2001]. Les prélèvements effectués en fin de poste et en fin de semaine sont un bon reflet de l'exposition des cinq jours précédents. Elle ne devrait pas dépasser 15 µg/L chez les travailleurs exposés [INRS biotox 2009, BEI de l'ACGIH].

Une distinction devrait être faite entre le cobalt soluble et insoluble (oxydes et métallique) [Christensen et Poulsen 1994 ; Lison 1994]. L'exposition aux sels de cobalt solubles conduit à des niveaux urinaires proportionnellement plus élevés à cause d'une meilleure absorption.

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de l'alimentation et de la prise de vitamines (vitamine B12) qui peut augmenter l'élimination urinaire de cobalt jusqu'à deux ou trois fois, mais aussi du tabagisme (surtout pour les expositions faibles) et plus évidemment du relargage possible à partir de prothèses métalliques.

La présence d'une quantité mesurable de cobalt dans l'urine est un indicateur d'exposition au cobalt, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de cobalt plus élevés que ceux observés dans la population générale.

## Concentrations de cobalt urinaire dans la population française

Les niveaux urinaires de cobalt sont présentés pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS. Le pourcentage de prélèvements dans lesquels le cobalt était quantifiable était de 99,5 %, avec des LOD et LOQ de cobalt qui étaient égales respectivement à 1,4 et 4,2 ng/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne de cobalt urinaire était de 0,21 µg/g de créatinine (ou de 0,24 µ/L), avec une médiane égale à 0,19 µg/g de créatinine (0,22 µg/L) et un 95<sup>e</sup> percentile de 1,13 µg/g de créatinine (1,40 µg/L). Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 2,60 µg/g de créatinine (ou 3,06 µg/L ; P99).

Cinq participants avaient une cobalturie supérieure à 5 µg/g cr. (8 avaient des concentrations >5 µg/L), la valeur maximale de 11,6 µg/g cr. étant observée chez un homme de plus de 60 ans ; les concentrations au-delà de 5 µg/g résultent habituellement d'expositions professionnelles, de contamination du prélèvement ou d'autres expositions comme éventuellement les prothèses. Les données du questionnaire n'identifiaient pas de source d'exposition professionnelle évidente. L'exclusion de l'analyse de ces personnes avait un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

TABLEAU 35 I

### Distribution du cobalt urinaire (µg/g de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,210</b>	[0,200-0,220]	0,090	0,130	0,190	0,320	0,700	<b>1,130</b>	[1,040-1,240]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,27</b>	[0,25-0,29]	0,107	0,159	0,238	0,451	0,991	<b>1,454</b>	[1,31-1,60]
Hommes	756	<b>0,15</b>	[0,16-0,17]	0,090	0,112	0,158	0,218	0,353	<b>0,569</b>	[0,44-0,70]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,23</b>	[0,21-0,24]	0,092	0,124	0,188	0,350	0,862	<b>1,238</b>	[1,09-1,39]
40 à 59	972	<b>0,21</b>	[0,19-0,23]	0,093	0,123	0,187	0,327	0,667	<b>1,094</b>	[0,95-1,24]
60 à 74	430	<b>0,19</b>	[0,18-0,21]	0,097	0,130	0,182	0,267	0,409	<b>0,680</b>	[0,27-1,09]
18 à 39 Femmes	364	<b>0,33</b>	[0,30-0,36]	0,115	0,179	0,295	0,607	1,093	<b>1,659</b>	[1,26-2,06]
18 à 39 Hommes	225	<b>0,16</b>	[0,15-0,17]	0,085	0,107	0,151	0,202	0,333	<b>0,560</b>	[0,20-0,92]
40 à 59 Femmes	622	<b>0,27</b>	[0,23-0,31]	0,102	0,160	0,244	0,457	1,030	<b>1,482</b>	[1,17-1,80]
40 à 59 Hommes	350	<b>0,16</b>	[0,14-0,17]	0,091	0,111	0,149	0,205	0,334	<b>0,448</b>	[0,32-0,58]
60 à 74 Femmes	249	<b>0,19</b>	[0,17-0,21]	0,097	0,131	0,181	0,263	0,401	<b>0,516</b>	[0,27-0,76]
60 à 74 Hommes	181	<b>0,19</b>	[0,17-0,22]	0,095	0,130	0,182	0,272	0,408	<b>0,739</b>	[0,07-1,41]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

I TABLEAU 36 I

### Distribution du cobalt urinaire ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,24</b>	[0,23-0,25]	0,080	0,130	0,220	0,400	0,730	1,400	[1,250-1,660]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,26</b>	[0,24-0,28]	0,076	0,124	0,239	0,518	0,1183	1,951	[1,73-2,17]
Hommes	756	<b>0,22</b>	[0,21-0,23]	0,089	0,133	0,219	0,340	0,506	0,697	[0,57-0,83]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,32</b>	[0,30-0,34]	0,110	0,172	0,297	0,515	1,138	2,100	[1,96-2,24]
40 à 59	972	<b>0,22</b>	[0,20-0,24]	0,078	0,125	0,211	0,365	0,705	1,185	[0,94-1,43]
60 à 74	430	<b>0,14</b>	[0,13-0,15]	0,060	0,094	0,141	0,228	0,366	0,451	[0,38-0,52]
18 à 39 Femmes	364	<b>0,40</b>	[0,36-0,44]	0,108	0,194	0,369	0,736	1,947	2,415	[2,00-2,83]
18 à 39 Hommes	225	<b>0,26</b>	[0,24-0,28]	0,117	0,165	0,257	0,384	0,573	0,720	[0,15-1,29]
40 à 59 Femmes	622	<b>0,24</b>	[0,21-0,28]	0,076	0,132	0,242	0,514	1,064	1,515	[1,22-1,81]
40 à 59 Hommes	350	<b>0,19</b>	[0,17-0,21]	0,080	0,121	0,200	0,295	0,448	0,589	[0,44-0,74]
60 à 74 Femmes	249	<b>0,12</b>	[0,11-0,13]	0,053	0,079	0,117	0,190	0,273	0,337	[0,24-0,44]
60 à 74 Hommes	181	<b>0,18</b>	[0,16-0,20]	0,077	0,110	0,174	0,304	0,414	0,478	[0,61-1,56]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## Comparaisons nationales et internationales

Les concentrations de cobalt urinaire mesurées chez les adultes d'ENNS étaient du même ordre, voire un peu inférieures à celles rapportées dans les enquêtes en population générale en Amérique du Nord ou sur des échantillons de population plus restreints en France et en Europe [CDC 2009 ; Paschal 1998 ; INSPQ 2004 ; Goulet 2004 ; Dewolf 2009 ; Minoia 1990 ; Kristiansen 1997 ; White 1998].

Elles étaient similaires à celles observées dans une autre étude française publiée en 2004 conduite auprès de 100 volontaires adultes [Goulet 2004] ; dans cette étude **normande**, les volontaires âgés de 20 à 60 ans indemnes de toute affection ont été inclus à l'occasion d'un bilan réalisé par le service de médecine préventive du personnel hospitalier du Havre.

Les cobalturies dans l'étude ENNS (adultes de 18 à 74 ans) étaient également similaires à celles mesurées en population générale dans l'enquête **américaine** NHANES en 2003-2004 [CDC 2009], au Danemark en 1993 [Kristiansen 1997] ou en **Belgique** chez des enfants de 5 à 12 ans de la province du Hainaut [Dewolf 2009]. Elles étaient deux à trois fois inférieures à celles observées chez des habitants du Royaume-Uni [White 1998], du Québec au Canada [INSPQ 2004], en Italie [Minoia 1990] ou au Japon [Ohashi 2006].

En 1993, dans le cadre du projet européen EURO-TERVIHT (Trace Element Reference Values in Human Tissues ; [Kristiansen 1997]), la distribution de cobalturie obtenue à partir d'un sous-échantillon de 186 **Danois** âgés de 40 à 70 ans était similaire à celle observée dans la présente étude (ENNS).

À la fin des années 1990, dans le cadre du projet EURO-TERVIHT, White et Sabioni ont mesuré 13 métaux urinaires dont le cobalt chez environ 200 personnes recrutées dans trois régions du **Royaume-Uni** (Écosse, Yorkshire et Midlands), non exposées professionnellement et sans pathologie [White et Sabbioni 1998]. Les concentrations étaient en moyenne deux fois plus élevées que celles de l'étude ENNS.

Dans une étude ancienne conduite en **Italie** [Minoia 1990] et dans une étude menée au **Japon** [Ohashi 2006], une concentration moyenne de cobalt urinaire environ trois fois supérieure à celle d'ENNS a été observée. L'étude italienne a été réalisée il y a 20 ans en Lombardie auprès de 468 adultes âgés en moyenne de 41 ans. Au Japon, cette estimation a été obtenue à partir d'un échantillon d'environ 1 000 femmes non exposées professionnellement au cobalt incluses à travers tout le pays.



À **Taiwan**, dans une étude réalisée dans trois groupes de population (travailleurs d'une entreprise de production d'acier exposés et non exposés et groupe de référence ; [Hornig 2003]), la concentration moyenne de cobalt urinaire (3,18 µg/L) estimée chez les 63 personnes référentes issues d'une ville d'environ 6 000 habitants (âge moyen 45 ans) était bien supérieure à celle de l'étude ENNS.

TABLEAU 37 I

### Comparaison des concentrations urinaires de cobalt dans la population générale, en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne ou médiane	P95
France [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1 991	MG=0,21 µg/g cr. MG=0,24 µg/L	1,13 µg/g 1,40 µg/L
	[Goulet 2004] 2003	Adultes 20-60 ans sains, volontaires	100	Med=0,30 µg/g cr.	1,14
États-Unis [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans NHANES	1 543	MG=0,29 µg/g cr. MG=0,285 µg/L	0,98 1,06
	2001-2002	>20 ans NHANES	1 559	MG=0,34 µg/g cr.	
	[Paschal 1998] 1988-1994	6-88 ans	496	Med<LOD=0,70 µg/L (43 %>LOD)	4,72 µg/g
Canada [INSPQ 2004]	2001	18-65 ans	318	Med=0,49 µg/L	
Danemark [Kristiansen 1997]	1993	Femmes 40-70 ans	97	MG=0,29 µg/L	
		Hommes 40-70 ans	89	MG=0,38 µg/L	
UK [White 1998]	1998	16-70 ans (EURO-TERVIHT)	201	Med=0,46 µg/L	
Italie [Minoia 1990]	1989	Adultes (m ~ 41 ans)	468	Ma=0,57 ± 0,1 µg/L	
Japon [Ohashi 2006]	2005	Femmes ≤69 ans	1 000	MG=0,68 µg/g cr. MG=0,60 µg/L	
Taiwan [Hornig 2003]	2003	Hommes adultes (M ~ 45 ans)	63	Ma=3,18 ± 1,59 µg/L	
Belgique wallonne [Dewolf 2009]	2008	Enfants 5-12 ans	391	Med=0,30 µg/g cr.	1,42

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; Ma : moyenne arithmétique ; P95 : 95<sup>e</sup> percentile ; µg/g cr. : microgramme par gramme de créatinine ; µg/L : microgramme par litre.

### Facteurs associés aux niveaux urinaires de cobalt

Trois facteurs physiologiques ont été identifiés comme influençant de façon significative les concentrations urinaires de cobalt dans la population d'étude : le sexe de l'individu, l'âge et l'ostéoporose, qui expliquaient 5,6 % de la variabilité du cobalt urinaire dans le modèle multivarié. Ce dernier incluait divers facteurs physiologiques (âge, sexe, ostéoporose), géographique (région), socioéconomiques (finances du foyer), alimentaires (produits laitiers, fruits et légumes), tabagisme et créatinine urinaire.

Contrairement à ce qui est observé avec d'autres éléments (arsenic, cadmium...), les concentrations urinaires de cobalt diminuaient avec l'âge jusqu'à environ 60 ans ; ainsi, les jeunes adultes étaient plus imprégnés que les adultes plus âgés (en moyenne, 0,28 µg/g cr. à 18 ans, 0,24 µg/g cr. à 30 ans, 0,21 µg/g cr. à 40 ans, 0,20 µg/g cr. à 50 ans et 0,19 µg/g cr. à 60 ans, p<0,0001).

Les personnes déclarant avoir une ostéoporose avaient une concentration moyenne de cobalt légèrement inférieure à celles qui n'en avaient pas (0,18 contre 0,21 µg/g, p=0,03).

Dans NHANES 2001-2002 [CDC 2005], les moyennes géométriques ajustées de cobalt urinaire étaient aussi plus élevées chez les plus jeunes : niveaux supérieurs dans le groupe âgé de 6-11 ans à ceux du groupe âgé de 12-19 ans et dans ce dernier, niveaux plus élevés que chez les individus âgés de 20 ans et plus. Cette diminution avec l'âge était

particulièrement visible chez les femmes. Ohashi *et al.* (2006) et Paschal *et al.* (1998) n'ont pas retrouvé de relation avec l'âge, mais pour ce dernier l'âge n'était étudié qu'en deux classes (< ou ≥18ans).

Dans ENNS, les niveaux de cobalt urinaire des femmes étaient plus élevés que ceux des hommes ( $M_{\text{Femmes}} = 0,27 \mu\text{g/g cr.}$  vs  $M_{\text{Hommes}} = 0,16 \mu\text{g/g cr.}$ ,  $p < 0,0001$ ). Ce résultat a déjà été signalé dans d'autres enquêtes [Kristiansen 1997 ; Richter 2009]. Selon Kristiansen, cela pourrait refléter l'assimilation de cobalt accrue chez les femmes avant la ménopause, en lien avec le métabolisme du fer, sachant que le cobalt peut avoir un comportement similaire au fer et partage la même voie d'absorption au niveau de la muqueuse duodénale et de l'intestin grêle et que les anémies ferriprives sont plus fréquentes chez les femmes avant la ménopause, que chez les hommes.

Dans l'étude ENNS, le tabagisme influençait très faiblement les concentrations de cobalt urinaire ( $p = 0,07$ , 0,18 % de la variabilité du modèle) avec un niveau moyen plus bas chez les non-fumeurs ( $MG = 0,20$  [0,18-0,21]), un peu supérieur chez les ex-fumeurs ( $MG = 0,21$  [0,19-0,23]), et légèrement plus élevé chez les fumeurs ( $MG = 0,22$  [0,20-0,24]). Dans une étude ancienne réalisée auprès de 70 personnes exposées professionnellement et 25 personnes non exposées, Alexanderson *et al.* (1988) avaient observé des niveaux de cobalturie plus élevés chez les fumeurs. Cependant, à partir des données de l'étude américaine NHANES 1999-2004, Richter *et al.* ont observé des concentrations urinaires de cobalt légèrement plus faibles chez les fumeurs que les non-fumeurs, mais cette relation ne prenait pas en compte d'autres facteurs dans le modèle [Richter 2009]. On sait que le tabac renferme des traces de cobalt. Cependant, certains auteurs ont signalé chez les fumeurs une diminution des concentrations plasmatiques de cobalamine (vitamine B12 qui renferme du cobalt) ; la cobalamine joue un rôle dans la détoxification des cyanures de la fumée de cigarette notamment en transformant l'hydroxocobalamine en cyanocobalamine, qui est éliminée plus rapidement.

Dans l'étude ENNS, la concentration urinaire de cobalt augmentait avec la consommation d'alcool (en mL/j), mais celle-ci n'influencait que faiblement la variabilité du cobalt urinaire dans le modèle (0,20 %). Les niveaux de cobalt augmentaient en fait au-delà de 40 mL d'alcool consommé par jour ( $p = 0,006$ ).

Dans la population d'étude, la consommation de produits laitiers mais aussi de légumes et de fruits était associée à une augmentation de cobalt urinaire.

La consommation de produits laitiers était associée à une augmentation de la concentration urinaire de cobalt ( $p = 0,02$ , avec 1 % de la variabilité des concentrations de cobalt du modèle). Ce résultat peut refléter en partie l'apport particulier de cobalamine dans les produits laitiers. Aucune autre relation n'a été observée avec les autres aliments d'origine animale.

L'augmentation des concentrations de cobalt avec la consommation journalière de fruits et légumes a été observée dans l'étude ENNS ( $p = 0,02$ ), bien qu'elle n'explique que 0,72 % de la variabilité du cobalt urinaire. Les fruits et légumes renferment du cobalt et celui-ci constitue dans certains cas un élément essentiel à leur bon développement. En ce qui concerne la cobalamine, les fruits et légumes ne constituent pas l'apport principal, puisqu'il est majoritairement assuré par les aliments d'origine animale.

Quelques études montrent des niveaux plus élevés de cobalt chez des personnes ayant eu une prothèse de hanche avec un alliage métallique [Daniel 2006 ; Dunstan 2005 ; Iavicoli 2006]. Ce résultat n'a pu être vérifié dans ENNS, car l'information sur la présence de prothèse n'a pas été recueillie dans le questionnaire.

## Valeurs de référence

L'étude de la valeur de référence a été effectuée sans la personne présentant la valeur élevée de 11,6  $\mu\text{g/g}$  créatinine : 95 % des individus de la population d'étude avaient des concentrations urinaires de cobalt inférieures à 1,13  $\mu\text{g/g}$  de créatinine [1,04-1,23].

Par ailleurs, la cobalturie était associée à l'âge et au sexe. La différence de concentrations de cobalt urinaire était particulièrement marquée entre les hommes et les femmes : 95 % de la population des femmes avaient une concentration inférieure à 1,45  $\mu\text{g/g cr.}$  [1,31-1,60], alors que 95 % des hommes se situaient en deçà de 0,56  $\mu\text{g/g cr.}$  [0,43-0,69].

Dans chacune des trois classes d'âge, la valeur arrondie de la borne supérieure de l'intervalle de confiance du 95<sup>e</sup> percentile était assez similaire : classe d'âge 18-39 ans : 1,24  $\mu\text{g/g cr.}$  [1,09-1,39] ; 40-59 ans : 1,09  $\mu\text{g/g cr.}$  [0,95-1,24] ; 60 ans et plus : 0,63  $\mu\text{g/g cr.}$  [0,24-1,02].

En fait, la différence entre les 95<sup>e</sup> percentiles selon l'âge était plus marquée chez les femmes, avec des niveaux nettement plus faibles après 60 ans : classe d'âge 18-39 ans : 1,66 µg/g cr. [1,25-2,07] ; 40-59 ans : 1,48 µg/g cr. [1,16-1,80] ; 60 ans et plus : 0,52 µg/g cr. [0,27-0,77]. Chez les hommes, les 95<sup>e</sup> percentiles selon l'âge étaient les suivants : classe d'âge 18-39 ans : 0,56 µg/g cr. [0,19-0,93] ; 40-59 ans : 0,45 µg/g cr. [0,32-0,58] ; 60 ans et plus : 0,71 µg/g cr. [-0,02-1,44].

**Chez les hommes**, quel que soit leur âge et chez les **femmes de 60 ans et plus**, la valeur de référence du cobalt urinaire proposée est de **0,7 µg/g** créatinine. Chez les femmes **de moins de 60 ans**, elle est de **2 µg/g** de créatinine.

## BIBLIOGRAPHIE

Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernández AF, Godoy P, Pla A, Ramos JL; DASAHU group. Biomonitoring of urinary metals in a population living in the vicinity of industrial sources: a comparison with the general population of Andalusia, Spain. *Sci Total Environ* 2008;15,407(1):669-78.

Alexandersson R. Blood and urinary concentrations as estimators of cobalt exposure. *Arch Environ Health* 1988;43(4):299-303.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC; 2009. 520 p.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC; 2005, 467 p.

Christensen JM, Poulsen OM. A 1982-1992 surveillance programme on Danish pottery painters. Biological levels and health effects following exposure to soluble or insoluble cobalt compounds in cobalt blue dyes. *Sci Total Environ* 1994;50(1-3):95-104.

Daniel J, Ziaee H, Salama A, Pradhan C, McMinn DJ. The effect of the diameter of metal-on-metal bearings on systemic exposure to cobalt and chromium. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(4):443-8.

Dewolf MC, Bouvies P, Fierro P, Rubini A, Fris W, Van Cauwenberge A, Noël E, Zhang WH, Marijns A, Passelecq C. Biomonitoring de populations infantiles exposées à différents niveaux de pollution en Province de Hainaut (2007-2009); novembre 2009. 70 p.

Dunstan E, Sanghrajka AP, Tilley S, Unwin P, Blunn G, Cannon SR, Briggs TW. Metal ion levels after metal-on-metal proximal femoral replacements: a 30-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(5):628-31.

De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res* 2003;533:135-52.

Goulet JP, Mahieu L, Neveu N, Bouige D, Castermant J, Laine G, Nouveau MP, Gehanne R, Lacroix C. Dosage multiélémentaire des métaux et métalloïdes dans les milieux biologiques par ICP-MS : valeurs usuelles chez 100 témoins. *Ann Toxicol Analyt* 2004;16(4):261-8.

Iavicoli I, Falcone G, Alessandrelli M, Cresti R, DeSantis V, Salvatori S, Salvatori S, Alimonti A, Carelli G. The release of metals from metal-on-metal surface arthroplasty of the hip. *J Trace Elem Med Biol* 2006;20(1):25-31.

Ichikawa Y, Kuska Y, Goto S. Biological monitoring of cobalt exposure based on cobalt concentrations in blood and urine. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;55(4):269-76.

INRS (Institut national de recherche et sécurité). Le point des connaissances sur le cobalt. Travail et sécurité. Ed 5011: INRS; juillet-août 2001, n° 609. 4 p. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ED%205011/\\$file/ed5011.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/ED%205011/$file/ed5011.pdf)

INRS, (Institut national de recherche et sécurité). Biotox – Substance. Cobalt et composés minéraux. France: INRS; septembre 2009. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/html/cobalt\\_urinaire.html](http://www.inrs.fr/html/cobalt_urinaire.html)

Hornig CJ, Hornig PH, Hsu JW, Tsai JL. Simultaneous Determination of Urinary Cadmium, Cobalt, Lead, and Nickel Concentrations in Steel Production Workers by Differential Pulse Stripping Voltammetry. *Arch Environ Health* 2003;58(2):104-10.

IPCS (International programme on chemical safety). Environmental Health Criteria. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Geneva: WHO; 2006 ; n° 69. 89 p.

Available on: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad69%20.pdf>

- Kriss JP, Carnes WH, Gross RT. Hypothyroidism and thyroid hyperplasia in patients treated with cobalt. *JAMA* 1955;157:117-21.
- Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 1997;204:147-60.
- Lang IA, Scarlett A, Guralnik JM, Depledge MH, Melzer D, Galloway TS. Age-related impairments of mobility associated with cobalt and other heavy metals: data from NHANES 1999-2004. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72(6):402-9
- Lauwerys RB, Hoet P. *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*. 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton (FL): Lewis Publishers; 2001. 638 p.
- Lison D, Buchet JP, Swennen B, Molders J, Lauwerys R. Biological monitoring of workers exposed to cobalt metal, salt, oxides, and hard metal dust. *Occup Environ Med* 1994;51(7):447-50.
- Ministère chargé de l'Environnement. Le cobalt dans l'environnement. Feuille infos. Ontario, Canada; avril 2001. 3 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.ene.gov.on.ca/cons/3793f.pdf>
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community I. A study of 46 elements in urine, blood, and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89-105.
- Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J, Ezaki T, Ikeda M. Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:117-26.
- Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caldwell KL. Trace metals in urine of United-States residents: reference range concentrations. *Environ Res* 1998;76(1):53-9.
- Richter PA, Bishop EE, Wang J, Swahn MH. Tobacco Smoke Exposure and Levels of Urinary Metals in the U.S. Youth and Adult Population: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Int J Environ Re Public Health* 2009;6:1930-1946. doi:10.3390/ijerph6071930
- White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. a study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ* 1998;216:253-70.

# Étain (Sn)

CAS N° 7440-31-5 ; masse atomique : 118,6g

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

L'étain est un élément naturel de l'écorce terrestre. Le métal et ses composés inorganiques et organiques peuvent être retrouvés dans l'air, l'eau et les sols où ils sont naturellement présents dans les roches ou près des lieux où ils sont extraits, produits, ou utilisés.

Sous forme métallique, c'est un métal mou, blanc-argenté, utilisé pour l'étamage du fer (fer blanc) et du cuivre, dans différents alliages (bronze avec le cuivre) et matériaux de soudure (Pb-Sn), pour de multiples applications (plomberie, électricité, bijouterie, amalgames dentaires, etc.). Il est également employé pour la production de récipients pour les aliments, les boissons, et les aérosols.

En combinaison avec le chlore, le soufre, ou l'oxygène, il forme des composés d'étain inorganiques (chlorure stanneux, sulfure stanneux, oxyde stannique). Ceux-ci sont ou ont été employés dans la pâte de dentifrice (fluorure d'étain), les parfums, les savons ; globalement, ils sont aujourd'hui en voie d'abandon dans ce type d'application. Divers composés inorganiques ont été employés comme colorants et comme catalyseurs et mordants dans l'industrie textile. Ainsi, le chlorure stanneux est un conservateur (E512) encore utilisé dans certains aliments et boissons.

L'étain peut également se combiner avec le carbone pour former des composés organiques (organotin compounds, OTC, en anglais ; mono, di, tri, voire tétra-butylétain, octylétain, ou phénylétain). Généralement, les composés d'étain organiques sont d'origine humaine et ne sont pas présents naturellement dans l'environnement. Une forte attention a été portée sur la pollution de l'environnement par les OTC, qui peuvent être associés aux sols, aux sédiments et aux particules dans l'eau. Les OTC peuvent être dégradés (par exposition à la lumière du soleil et par des bactéries) en composés inorganiques.

Les OTC sont ou ont été employés comme stabilisateurs du PVC, comme catalyseurs des résines polyuréthanes, silicones et acryliques ; on les retrouve dans des conduites d'eau en PVC, des matériaux d'emballage de nourriture en PVC, dans la mousse de polyuréthane, de silicone et de nombreux produits de consommation. Ils ont également été largement utilisés comme biocides dans les peintures antifouling pour les coques de bateaux (activité biocide sur les organismes aquatiques, tels que les bactéries, champignons, algues, mollusques et crustacés) et dans des produits de protection des bois.

Dans l'Union européenne, l'usage des dérivés trivalents dans les peintures antifouling a été restreint sur les bateaux à partir de 1976 et finalement interdit par une directive de 2003, en raison des effets toxiques pour l'environnement de ces substances. Les composés du TBT (tributylétain) figurent sur la liste des substances prioritaires dans le domaine de l'eau de l'Union européenne (décision N° 2455/2001/CE). Actuellement, l'emploi des composés organiques trivalents de l'étain n'est plus autorisé quelle que soit l'application envisagée, mais il n'existe pas de disposition réglementaire interdisant l'importation d'articles traités par ces composés. Des textes sont en cours de promulgation, prévoyant l'interdiction de l'utilisation comme biocide de certains dérivés divalents et celle de la distribution des articles traités par ces composés et/ou les dérivés trisubstitués quand la concentration dans l'article exprimée en étain dépasse 0,1 %.

La concentration de l'étain inorganique dans les eaux de surface est généralement inférieure à 5 ng/L, mais elle peut être beaucoup plus élevée, du fait de pollutions (en particulier, de pollutions par des dérivés organiques utilisés dans les peintures antifouling, qui sont partiellement minéralisés dans l'environnement). Les composés organiques sont lipophiles, peu solubles dans l'eau et facilement adsorbés sur les particules en suspension dans l'environnement aquatique. Ils s'accumulent dans les sédiments et secondairement dans les organismes benthiques. Dans l'eau destinée à la consommation humaine, il est exceptionnel que la concentration d'étain dépasse 2 µg/L. Dans l'air, la concentration d'étain est d'environ 10 ng/m<sup>3</sup> en zone rurale ; elle peut atteindre 300 ng/m<sup>3</sup> en zone urbaine.

L'exposition par l'alimentation, l'eau et l'environnement est estimée à environ 1-3 mg d'étain total par jour [Paschal 1998 ; ATSDR 2005]. Pour la population générale, les principaux apports d'étain sont alimentaires.

Pour l'étain inorganique, ce sont les conserves qui en fournissent la majeure partie. Les ustensiles de cuisine peuvent également être une source notable.

L'exposition de la population générale aux dérivés organiques de l'étain est très faible. L'origine de l'apport alimentaire en OTC est à la fois directe et indirecte : dans les fertilisants, et par contact entre différents plastiques ou papier destiné à la cuisson au four et les aliments. Elle est principalement due aux résidus dans les végétaux comestibles traités et

surtout, à la contamination des produits de la mer. Les OTC sont retrouvés dans de nombreux aliments : haricots, légumes, fruits, œufs, lait, viande, vins, eau, pâtisseries et surtout poissons et produits de la mer.

Les résultats de la Tâche SCOOP sur l'exposition de la population européenne indiquent un niveau d'exposition du consommateur allant du picogramme à quelques nanogrammes d'OTC par kg p.c. et par jour. Les estimations réalisées par l'AESA [EFSA, 2004] montrent des niveaux d'exposition médians pour la population européenne compris entre 7 et 15 % de la DJT (dose journalière tolérable). Celle-ci, compte tenu des effets immunotoxiques similaires observés avec plusieurs OTC, a été fixée à 0,25 µg/kg p.c./j pour l'ensemble des quatre composés : tributylétain (TBT), dibutylétain (DBT), triphénylétain (TPT) et dioctylétain (DOT), soit 0,1 µg/kg p.c./j exprimé en étain. Il convient de noter cependant qu'aucune donnée de contamination sur des denrées autres que les produits de la mer, les denrées végétales notamment, n'est disponible et mentionnée dans les diverses évaluations.

L'exposition aux OTC peut également survenir par absorption cutanée ou par inhalation mais surtout en milieu professionnel.

La poussière à l'intérieur des maisons contient des composés organostanniques, et les enfants, en particulier, peuvent ainsi être exposés.

Au Japon, des OTC ont été trouvés dans 50 % des produits en PVC, dans des couvertures, dans des couches-culottes de supermarché, des serviettes hygiéniques, des gants de polyuréthane, des films de cellophane, des éponges de vaisselle, des papiers de cuisson, des jouets d'enfants, des tapis. Certains toners contiennent des niveaux significatifs d'OTC.

## Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

L'absorption de l'étain peut s'effectuer par les voies digestive, percutanée et respiratoire. Pour l'étain sous forme élémentaire et les dérivés inorganiques, elle est faible, quelle que soit la voie considérée (généralement inférieure à 5 %). Elle est plus importante pour les dérivés organiques de l'étain ; l'absorption est d'autant plus importante que le dérivé est plus substitué et que les groupements organiques sont plus petits. Ainsi, l'absorption digestive des dérivés triméthylés est presque complète, celle des dérivés tributylés est d'environ 50 % et celle des dérivés monoéthylés est inférieure à 10 %. Le passage systémique est augmenté en cas d'association à des solvants dans les préparations commerciales.

Par voie respiratoire, l'étain inorganique fixé aux particules parvient aux alvéoles, et en cas d'exposition répétée, s'y accumule, en raison de la mauvaise absorption de tous les dérivés inorganiques de l'étain. L'absorption à travers la peau intacte est très faible, mais certains dérivés inorganiques de l'étain sont très fortement irritants et les lésions cutanées facilitent le passage systémique. Dans le sang, environ 80 % de l'étain sont dans les hématies. L'étain inorganique absorbé est principalement stocké dans l'os ; des concentrations élevées sont également mesurées dans le foie, les ganglions lymphatiques et les reins.

La distribution des dérivés organiques de l'étain est principalement hépatique, rénale et cérébrale. Le stockage cérébral est d'autant plus important que le composé est plus substitué et les groupements organiques plus petits. Tous ces composés organiques passent la barrière placentaire. Ils sont métabolisés par des monoxygénases à cytochrome P 450 (oxydations sur les chaînes organiques, déalkylations).

L'excrétion de l'étain inorganique est surtout urinaire ; il existe aussi une élimination biliaire (<15 %). Chez le rat, la demi-vie du pool osseux est d'un à quatre mois. La plupart des composés d'étain inorganiques absorbés sont excrétés en un jour.

L'excrétion de l'étain organique est variable en fonction du composé. La plupart ont une élimination surtout urinaire, mais l'excrétion des dérivés diéthylés et tributylés est principalement biliaire. Dans tous les cas, la demi-vie d'élimination est prolongée (plusieurs semaines).

### Effets sanitaires

Certains dérivés de l'étain sont fortement irritants. C'est, en particulier, le cas des chlorures, des sulfates et des dérivés organiques.

Peu d'effets sur la santé sont observés avec les composés d'étains inorganiques, excepté lors d'une ingestion massive de dérivés minéraux de l'étain qui peut produire une gastroentérite.

L'inhalation de fumées d'étain provoque un syndrome semblable à la fièvre des fondeurs (hyperthermie, myalgies, céphalées, asthénie, douleurs thoraciques et gêne respiratoire). La stannose est une pneumoconiose bénigne, secondaire à l'inhalation répétée de poussières ou de fumées d'étain. Les asthmes rapportés chez les travailleurs exposés au chlorure stannique n'ont probablement pas un mécanisme immuno-allergique.

L'exposition répétée aux dérivés inorganiques de l'étain peut être responsable de dermatites d'irritation, de rhinite et de bronchite chroniques. Quelques cas d'eczéma de contact sont rapportés, mais la sensibilisation à l'étain semble exceptionnelle.

Les OTC ont fait l'objet d'évaluations toxicologiques et écotoxicologiques nombreuses de la part de l'OMS [IPCS 1999, IPCS 2001], de l'US-EPA [EPA 1997, 1999], du Bureau fédéral allemand d'évaluation du risque [BGVV 2000], de

l'ATSDR [ATSDR, 2003] et du Comité scientifique européen sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement [CSTEE 2003, 2004]. Fin 2004, l'Agence européenne de sécurité alimentaire (AESA/EFSA) a publié un rapport sur les risques liés à la contamination des denrées alimentaires par les composés organostanniques [EFSA 2004].

L'exposition par inhalation, par voie orale ou cutanée à des composés organoétains peut causer des effets nocifs chez l'homme. Les principaux sont neurotoxiques, immunotoxiques et reprotoxiques (sur le développement fœtal). Ils sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens pour l'homme ; chez le rat, des anomalies de la différenciation sexuelle dans la descendance ont été observées tant chez les femelles que chez les mâles.

Les effets les plus souvent rapportés chez l'homme sont des troubles mentaux organiques (asthénie, céphalées, difficultés mnésiques et de concentration, irritabilité, hyperémotivité, insomnie, diminution de la libido) ; plus rarement, des encéphalopathies sévères (coma, convulsions, traduisant un œdème cérébral et une hypertension intracrânienne) ont été observées chez des travailleurs exposés aux composés organostanniques trisubstitués ou après des prises orales répétées de ces composés.

Des effets cancérigènes sont décrits chez l'animal à des doses supérieures à celles produisant des effets immunotoxiques et les tumeurs observées sont des tumeurs des glandes endocrines et des organes impliqués dans le système immunitaire. Aucun OTC n'a été classé comme cancérigène par le Circ. L'hydroxyde et l'acétate de TPT sont classés en catégorie 2 par la Commission européenne.

Dans le milieu professionnel, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME : sur huit heures/j, cinq jours/semaine) des composés organiques de l'étain est de 100 µg/m<sup>3</sup>, leur valeur limite d'exposition (VLE ou VLCT : exposition brève de 15 minutes) de 200 µg/m<sup>3</sup>.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES D'ÉTAIN

Les concentrations urinaires d'étain seraient essentiellement le reflet de l'exposition aux dérivés organiques de l'étain mais peu de données sont disponibles.

Les concentrations urinaires d'étain sont généralement inférieures à 5 µg/g créatinine, dans la population générale [INRS 2008]. Les données disponibles ne permettent pas de proposer une valeur limite pour les personnes professionnellement exposées aux dérivés inorganiques de l'étain.

Par ailleurs, des méthodes analytiques ont été développées pour mesurer spécifiquement les différents composés organiques de l'étain dans les milieux biologiques.

La présence d'une quantité mesurable d'étain dans l'urine est un indicateur d'exposition à l'étain, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux d'étain plus élevés que ceux observés dans la population générale.

### Concentrations d'étain urinaire total dans la population française

Les niveaux urinaires d'étain sont présentés pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS. Le pourcentage de prélèvements dans lesquels l'étain était quantifiable était de 97,4 %, avec des LOD et LOQ d'étain qui étaient égales respectivement à 0,017 et 0,050 µg/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne d'étain urinaire était de 0,51 µg/g de créatinine (0,57 µg/L), avec une médiane égale à 0,53 µg/g de créatinine (0,59 µg/L) et le 95<sup>e</sup> percentile de 2,28 µg/g de créatinine (2,81 µg/L).

Seuls 1,2% de la population dépassaient la valeur de 5 µg/g. cr et 1 % présentait des résultats de dosages supérieurs à 6,68 µg/g de créatinine (ou 8,42 µg/L= P99). Un participant présentait une valeur particulièrement élevée égale à 115,8 µg/g cr. (179,54 µg/L) ; c'était une femme de la tranche d'âge 18-39 ans. L'exclusion de cette valeur de l'analyse avait un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

| TABLEAU 38 |

### Distribution des concentrations urinaires d'étain total ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,51</b>	[0,49-0,53]	0,17	0,30	0,53	0,93	1,65	<b>2,28</b>	[2,14-2,57]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,61</b>	[0,57-0,60]	0,194	0,355	0,621	1,080	1,980	3,016	[2,62-3,42]
Hommes	756	<b>0,43</b>	[0,40-0,46]	0,154	0,263	0,455	0,765	1,424	1,939	[1,75-2,13]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,46</b>	[0,43-0,49]	0,159	0,287	0,476	0,833	1,397	2,057	[1,84-2,27]
40 à 59	972	<b>0,54</b>	[0,50-0,57]	0,189	0,317	0,553	0,932	1,626	2,264	[1,86-2,67]
60 à 74	430	<b>0,58</b>	[0,51-0,65]	0,168	0,334	0,637	1,181	2,070	2,988	[2,37-3,61]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

| TABLEAU 39 |

### Distribution des concentrations urinaires d'étain total ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,50</b>	[0,54-0,59]	0,18	0,32	0,59	1,10	1,97	2,81	[2,70-3,02]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,57</b>	[0,53-0,61]	0,185	0,312	0,585	1,164	1,972	2,887	[2,47-3,31]
Hommes	756	<b>0,56</b>	[0,52-0,60]	0,186	0,324	0,600	1,052	1,908	2,721	[2,41-3,04]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,64</b>	[0,60-0,69]	0,202	0,350	0,698	1,262	2,069	3,022	[2,81-3,23]
40 à 59	972	<b>0,56</b>	[0,52-0,60]	0,192	0,334	0,583	1,018	1,918	2,760	[2,33-3,19]
60 à 74	430	<b>0,44</b>	[0,39-0,49]	0,127	0,259	0,473	0,908	1,582	2,511	[2,14-2,88]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## Comparaisons nationales et internationales

Bien que l'étain et ses dérivés aient suscité l'intérêt des instances européennes, peu d'études récentes étaient disponibles pour comparer les données de concentrations d'étain urinaire observées dans l'étude ENNS.

Les résultats obtenus dans ENNS étaient similaires à ceux observés dans une autre étude française publiée en 2004 [Goulet 2004] ; celle-ci a été conduite auprès de 100 volontaires adultes âgés de 20 à 60 ans indemnes de toute affection, inclus à l'occasion d'un bilan réalisé par le service de médecine préventive du personnel hospitalier du Havre.

Ils étaient en revanche plus faibles que ceux recueillis dans des études plus anciennes aux États-Unis [Paschal 1998], en Allemagne [Schramel 1997] et au Japon [Hayashi 1991].

En 1995, Paschal *et al.* ont mesuré 13 métaux dans l'urine de 496 **Américains** recrutés dans le cadre de l'étude NHANES III afin d'établir des valeurs de référence. La concentration moyenne dans cette étude pour l'étain urinaire était environ cinq fois plus élevée que celle retrouvée dans l'étude ENNS environ 10 ans plus tard.

Les données de Schramel obtenues en **Allemagne** dans les années 1990 sur un très petit échantillon de 14 personnes non exposées professionnellement étaient en moyenne environ trois fois plus élevées que celles d'ENNS.

Quant aux niveaux les plus élevés, ils ont été observés dans une étude conduite au **Japon** dans les années 1980 auprès d'adultes en bonne santé afin d'étudier l'influence des habitudes de vie sur les concentrations urinaires d'étain.

Globalement, la concentration urinaire a diminué au fil des années : peut-être en partie grâce aux progrès analytiques qui permettent d'obtenir des LOQ plus basses, mais aussi sans doute grâce aux restrictions d'utilisation des OTC.



### Comparaison des données d'étain total urinaire en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne ou médiane	P95
France [Fréry 2010] [Goulet 2004]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1991	MG=0,51 µg/g cr. MG=0,57 µg/L	2,28 µg/g 2,81 µg/L
	2003	20-60 ans, volontaires sains	100	Med=0,32 µg/g créat	2,28
États-Unis [Paschal 1998]	1988-1994	6-88 ans sous-échantillon NHANES III	496	MG=2,84 µg/g cr. MG=3,13 µg/L	16,1 µg/g 20,08 µg/L
Allemagne [Schramel 1997]	1995	21-56 ans, non exposées professionnellement	14	Ma=1,8 ± 0.7 µg/L	
Japon [Hayashi 1991] [Shimbo 2007]	1986-1988	Hommes Femmes		Ma <sub>Homme</sub> = 3,7 ± 2,2 µg/g cr. Ma <sub>Femmes</sub> = 5,9 ± 3,0 µg/g cr.	
	1999-2004	Moy~ 58 ans	95	MG=2 µg/g cr.	

MG : moyenne géométrique ; Ma : moyenne arithmétique ; cr. : créatinine.

### Facteurs associés aux niveaux urinaires d'étain

Dans l'étude ENNS, l'analyse multivariée a permis d'identifier des facteurs significativement associés au niveau d'étain : l'âge, le sexe, la région, des facteurs socioéconomiques (finances du foyer, catégorie socioprofessionnelle), alimentaires (consommation de fruits et légumes, céréales, bière), le tabagisme, la saison et la créatinine urinaire pour prendre en compte la diurèse.

Le sexe et l'âge expliquaient près de 2 % de la variabilité de l'étain urinaire. Les niveaux d'étain urinaire des femmes étaient plus élevés que ceux des hommes ( $M_{Femmes} = 0,62 [0,58-0,67] \mu\text{g/g cr.}$  vs  $M_{Hommes} = 0,44 [0,41-0,47] \mu\text{g/g cr.}$ ,  $p < 0,00001$ ).

Une différence entre hommes et femmes a également été signalée dans l'étude américaine de Paschal, mais celui-ci observait des concentrations plus faibles chez les femmes [Paschal 1998]. Dans une ancienne étude au Japon, Hayashi a également observé, comme en France, des niveaux plus élevés chez les femmes [Hayashi 1991].

La relation avec l'âge était à la limite du seuil de signification statistique ( $p=0,06$ ), les concentrations urinaires d'étain augmentant avec l'âge. Une augmentation des niveaux urinaires d'étain avec l'âge avait déjà été rapportée par l'étude japonaise d'Hayashi [Hayashi 1991].

Le tabagisme influençait très légèrement les concentrations urinaires d'étain (0,4 % de la variabilité), avec des niveaux un peu plus élevés chez les fumeurs. Hayashi avait signalé une tendance à l'augmentation des niveaux urinaires avec le tabagisme, mais la relation n'était pas statistiquement significative [Hayashi 1991].

Comme observé avec les données brutes précédemment, quand on ne prenait pas en compte la créatinine urinaire dans le modèle, la différence entre les concentrations d'étain chez les hommes et les femmes tendait à disparaître et les concentrations d'étain tendaient à baisser dans les classes d'âge les plus élevées ; cette différence observée avec le modèle incluant la créatinine peut résulter en partie de la créatinine elle-même ou de facteurs qui lui sont associés.

Dans notre population d'étude, l'alimentation d'origine végétale influençait les concentrations urinaires d'étain. Ainsi, la consommation de fruits et légumes était associée à une augmentation des concentrations d'étain urinaire ; une consommation de 200, 400 et 600 grammes de fruits et légumes par jour correspondait en moyenne à une concentration urinaire d'étain de 0,48, 0,53 et 0,59 µg/g cr. respectivement ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, les personnes qui ne consommaient pas de bière avaient des niveaux d'étain un peu plus bas ( $p=0,02$ ).

La consommation de poisson, coquillages et crustacés, qui constituent pourtant une source importante d'organoétains [Afssa 2005], n'a pas été retrouvée associée aux concentrations urinaires. La consommation de poisson avait été associée à une augmentation de l'étain urinaire dans l'étude japonaise [Hayashi 1991].

Par ailleurs, dans l'étude ENNS, les niveaux urinaires semblaient un peu plus élevés au printemps et en été qu'en automne et en hiver.

## Valeurs de référence

Quatre-vingt-quinze pour cent des individus de la population d'étude avaient des concentrations urinaires d'étain inférieures à 2,28 µg/g de créatinine [2,14-2,57].

Par ailleurs, la concentration urinaire a été retrouvée nettement plus élevée chez les femmes et augmentant avec l'âge quand elle était exprimée en fonction de la créatinine ( $p=0,06$ ). Chez les femmes, les 95<sup>e</sup> percentiles dans les différentes classes d'âge étaient les suivants : 18-39 ans : 2,86 [2,14-3,59], 40-59 ans : 2,55 [1,87-3,22], 60 ans et plus : 3,73 [3,14-4,32]. Chez les hommes, les 95<sup>e</sup> percentiles dans les différentes classes d'âge étaient les suivants : 18-39 ans : 1,62 [1,15-2,08], 40-59 ans : 1,78 [1,34-2,21], 60 ans et plus : 2,07 [1,65-2,49].

En conséquence, les valeurs de référence d'étain urinaire proposée pour la population adulte de 18 à 74 ans sont de **2 µg/g de créatinine chez les hommes** et de **4 µg/g chez les femmes**.

## BIBLIOGRAPHIE

Afssa – Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques liés à la présence d'organoétains dans les aliments. Saisine n° 2005-SA-0091; avril 2006. 28 p.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for tin and tin compounds. Atlanta: ATSDR; August 2005. Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp55.pdf>

BgVV, 2000. Tributylzinn (TBT) und andere zinnorganische Verbindungen in Lebensmitteln und verbrauchernahen Produkten (6. März 2000).

Available on: [http://www.bfr.bund.de/cm/208/tributylzinn\\_tbt\\_und\\_andere\\_zinnorganische\\_verbindungen.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/tributylzinn_tbt_und_andere_zinnorganische_verbindungen.pdf)

CSTEE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment). Opinion on Revised assessment of the risks to health and the environment associated with the use of organostannic compounds (excluding use in antifouling paints). Adopted at 43<sup>rd</sup> Plenary meeting; May 2004.

EFSA/AESA (Autorité européenne de sécurité alimentaire). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission to assess the health risks to consumers associated with exposure to organotins in foodstuffs. EFSA Journal 2004;102;1-119. Available on : <http://www.efsa.eu.int>

Environnement Canada. Composés organostanniques non pesticides. Mai 2003. Disponible sur : [http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/PESIP/assessment/LSIP1\\_organotin\\_followup.txt](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/fre/PESIP/assessment/LSIP1_organotin_followup.txt)

EPA (Environmental Protection Agency) Toxicological review: Tributyltin oxide. Integrated Risk Information System (IRIS). Washington DC: US Environmental Protection Agency; 1997.

EPA (Environmental Protection Agency) Triphenyltin hydroxide. RED: EPA 738-R-99-010. Washington DC. U.S. Environmental Protection Agency; 1999.

Goulet JP, Mahieu L, Neveu N, Bouige D, Castermant J, Laine G, Nouveau MP, Gehanne R, Lacroix C. Dosage multiélémentaire des métaux et métalloïdes dans les milieux biologiques par ICP-MS : valeurs usuelles chez 100 témoins. Ann Toxicol Analyt 2004;16(4):261-8.

Hayashi R, Shima S, Hayakawa K. A study on urinary tin in healthy adults: relationship between the concentration of urinary tin and life style. [Article in Japanese, abstract in English] Nippon Eiseigaku Zasshi 1991;46(4):898-904.

INRS (Institut national de recherche et sécurité). Biotox – Substance. Etain et composés. France: INRS; septembre 2008. [http://www.dmt-prevention.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/0/a997a76a7f72c044c1256d9f00403782/\\$FILE/print.html](http://www.dmt-prevention.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/0/a997a76a7f72c044c1256d9f00403782/$FILE/print.html)

IPCS (International Programme on Chemical Safety). Concise International Chemical Assessment 73: Mono- and disubstituted methyltin, butyltin, and octyltin compounds. World health organization, WHO. 2006: 65 p.

IPCS. Sezikawa J, Suter G, Birnbaum L. Integrated Risk Assessment. C. Tributyltin and triphenyltin compounds. WHO 2001. IRA/01/12.

IPCS. Concise International Chemical Assessment 65: Tin and inorganic tin compounds. Geneva: WHO; 2005.

IPCS. Concise International Chemical Assessment 13: Triphenyltin compounds. World Health Organization, WHO; 1999. Geneva.

IPCS. Concise International Chemical Assessment 14: Tributyltin oxide. World Health Organization, WHO; 1999. Geneva.

Paschal DC, Ting BG, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caldwell KL. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res* 1998;76(1):53-9.

Rantakokko P, Turunen A, Verkasalo PK, Kiviranta H, Männistö S, Vartiainen T. Blood levels of organotin compounds and their relation to fish consumption in Finland. *Sci Total Environ* 2008;399(1-3):90-5.

Schramel P, Wendler I, Angerer J. The determination of metals (antimony, bismuth, lead, cadmium, mercury, palladium, platinum, tellurium, thallium, tin and tungsten) in urine samples by inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69(3):219-23.

Zachariadis GA, Rosenberg E. Speciation of organotin compounds in urine by GC–MIP–AED and GC–MS after ethylation and liquid-liquid extraction. *J. Chromatography B*; March 2009. [doi:10.1016/j.jchromb.2009.02.065](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.02.065)

# Mercure (Hg)

CAS N° 7439-97-6 ; masse atomique : 200,59

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

Le mercure se présente sous différentes formes chimiques, inorganiques et organiques.

Sous sa forme métallique, il est argenté et c'est le seul métal liquide à température ambiante. Il est obtenu à partir de minerais, dont le principal est le cinabre. Il est utilisé dans diverses applications industrielles, notamment des équipements électriques, des piles, des lampes (notamment les nouvelles ampoules à faible consommation d'énergie), des appareils de mesure comme les manomètres, les baromètres, autrefois dans les thermomètres. La fabrication de thermomètres médicaux contenant du mercure est interdite, en France, depuis la fin des années 1990. Le mercure métallique a été largement utilisé pour sa capacité à dissoudre l'or et l'argent sous forme d'amalgames. Il est ainsi employé dans des amalgames dentaires (dénommés à tort plombages aujourd'hui) et sert à la récupération des métaux précieux. Il a été utilisé pour la dorure et la production de miroirs. Il est encore largement utilisé par les chercheurs d'or, notamment en Guyane française.

Dans l'Union européenne, il est projeté d'abandonner son utilisation dans la production de chlore et de soude par électrolyse (il constitue la cathode) d'ici 2020. Une interdiction des importations et exportations de mercure dans l'Union européenne est prévue à compter du 1<sup>er</sup> mars 2011.

Sous forme de dérivés inorganiques, il est utilisé dans la production de piles (dans ce type d'application, son emploi est aujourd'hui strictement limité par la réglementation européenne), de pigments et comme catalyseurs.

Les applications du mercure dans le domaine pharmaceutique sont de moins en moins nombreuses, mais certains composés inorganiques et organiques sont encore utilisés comme conservateurs ou antiseptiques, en particulier au niveau ophtalmique ou dans certains vaccins. La merbromine ou mercurescène largement utilisée autrefois comme antiseptique n'est aujourd'hui présente que dans un nombre restreint de préparations commerciales. Le thiomersal et le phénylmercure restent des conservateurs assez fréquemment employés et ils sont présents en très faibles concentrations dans de nombreuses préparations. D'autres composés organiques du mercure ont autrefois été employés comme antiseptiques, algicides, fongicides ou insecticides : ils sont aujourd'hui abandonnés dans toutes ces applications en Europe et dans le reste du monde.

Si la plupart de ses applications sont abandonnées dans les pharmacopées occidentales, le mercure reste employé par des médecines traditionnelles, comme la médecine ayurvédique par exemple. Ainsi, des remèdes traditionnels ou certaines crèmes cosmétiques pour blanchir la peau, produites hors de France, peuvent contenir du mercure. Le mercure est parfois également utilisé comme protecteur pour lutter contre les mauvais sorts lors de rites magico-religieux dans certaines communautés des Caraïbes.

Par ailleurs, le mercure inorganique libéré dans l'air par l'exploitation minière, les fonderies, les activités industrielles ou l'utilisation de combustibles fossiles se dépose sur le sol, dans l'eau et les sédiments, où des microorganismes le transforment en méthylmercure (MeHg, forme organique). Ce dernier s'accumule le long de la chaîne alimentaire, en particulier aquatique ; les poissons carnivores (en eau douce : brochets, perches, etc. ; en eau de mer : thons, espadons, requins, etc.) et les mammifères marins à longue durée de vie présentent les teneurs les plus élevées.

Hormis les cas de pollution de l'environnement, la concentration du mercure dans les sols est généralement faible. Dans l'air extérieur, la concentration de mercure est généralement inférieure à 10 ng/m<sup>3</sup>, mais des concentrations beaucoup plus élevées sont possibles en cas de pollution industrielle.

Les centrales thermiques fonctionnant au charbon et les volcans sont des sources notables d'émission de mercure inorganique dans l'environnement. Pour la voie respiratoire, l'OMS propose une concentration atmosphérique maximale de 1 µg/m<sup>3</sup>. Dans le milieu professionnel, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) au mercure inorganique est de 50 µg/m<sup>3</sup>, en France, pour les dérivés alkylés du mercure, elle est de 10 µg/m<sup>3</sup>.

Du fait de pollutions industrielles ou de l'orpaillage, la concentration du mercure peut devenir très élevée dans les sédiments. Dans les eaux de surface et souterraines, elle est généralement inférieure à 500 ng/L et même à 100 ng/L, mais elle peut être plus élevée en cas de pollutions. Dans l'eau destinée à la consommation humaine, la concentration du mercure est presque toujours inférieure 100 ng/L ; en France, la valeur limite du mercure dans l'eau de boisson est de 1 µg/L.

Pour la population générale, les apports de mercure sont principalement alimentaires, essentiellement du fait de la consommation de poissons. Le mercure alimentaire est surtout du mercure organique, et essentiellement du méthylmercure.

En 2004, l'Afssa et l'Inra ont estimé l'apport moyen journalier de mercure pour la population française à 9,7 µg chez les adultes de 15 ans et plus et à 7,9 µg pour les enfants de 3 à 14 ans. Il y a de grandes variations interindividuelles, les apports dépendant de la consommation de poissons et des fruits de mer qui constituent la source principale de mercure dans la population. Une espèce faiblement contaminée comme la sardine ou l'anchois apporte, en moyenne, 100 µg de mercure organique /kg ; la consommation d'un prédateur comme le thon ou l'espadon en apporte 500 µg/kg, en moyenne et parfois plus de 1 mg/kg. Une décision de la Commission européenne datant de 1993, et appliquée depuis (Directive 2001/22/CE), a fixé la limite en mercure total dans le poisson commercialisable à 500 µg/kg de poids frais, sauf pour une liste de 22 poissons prédateurs, pour lesquels la limite tolérée est de 1 mg/kg. Des discussions sont en cours au niveau européen afin de modifier cette liste pour y faire figurer plutôt des familles de poissons que des espèces.

En juin 2003, le JECFA, comité mixte FAO/OMS, dans le souci d'apporter une précaution supplémentaire vis-à-vis de l'impact potentiel du méthylmercure sur le développement neurologique du fœtus, a réévalué la DHTP, dose hebdomadaire tolérable provisoire pour le méthylmercure, l'abaissant à 1,6 µg/kg de poids corporel par semaine (ou 2,5 µg pour le mercure total) pour les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes (soit 0,23 µg/kg de p.c./j, 96 µg/sem, pour une adulte de 60 kg). En 2006, pour les autres adultes, cette DHTP a été rétablie à 3,3/kg p.c./semaine (ou 5 µg pour le mercure total, soit 196 µg/semaine pour un adulte de 60 kg ; WHO/JECFA, 2006).

Afin de s'assurer tous les bienfaits de la consommation de poissons (acides gras essentiels, protéines, vitamines, minéraux et oligo-éléments), tout en minimisant les risques de surexposition au méthylmercure, l'Agence française de sécurité sanitaire (Anses) recommande à l'ensemble de la population dans le cadre d'une alimentation diversifiée, la consommation de deux portions de poissons par semaine, dont une à forte teneur en acide gras essentiels Oméga-3 (saumon, sardine, maquereau, hareng, truite fumée...).

Pour les femmes enceintes et allaitantes et les enfants en bas âge (moins de 30 mois), l'Anses recommande de prendre des précautions particulières qui ne remettent pas en cause les recommandations de consommation de poisson préconisées dans le cadre du Programme national nutrition santé. L'Anses recommande de varier les espèces de poissons consommées en évitant, à titre de précaution, de consommer les poissons les plus contaminés en mercure, des poissons prédateurs sauvages tels que les requins, lamproies, espadons, marlins (proche de l'espadon) et sikis (variété de requin). Elle préconise également de limiter la consommation de poissons susceptibles d'être fortement contaminés à 150 grammes par semaine pour les femmes enceintes et allaitantes et à 60 grammes par semaine pour les enfants de moins de 30 mois. Des informations détaillées sur les recommandations de consommation de poisson et les variétés de poissons correspondantes sont disponibles sur le site de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

Les amalgames dentaires sont la principale source de mercure inorganique pour la population générale. L'apport quotidien qui leur est attribué est augmenté par la consommation fréquente de chewing-gum qui facilite la libération de mercure par les amalgames. L'Afssaps ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)) a réactualisé les connaissances concernant le niveau de sécurité sanitaire des amalgames dentaires basées notamment sur les travaux des comités d'experts publiés au cours des vingt dernières années. Elle indique qu'en l'état actuel des connaissances, rien ne permet d'affirmer que les amalgames dentaires présentent un risque sérieux pour la santé de la population. En revanche, ces amalgames restent particulièrement utiles et pertinents pour certains types de caries.

Métal liquide à température ambiante, le mercure peut être aussi présent à des concentrations dangereuses dans l'air sous forme de vapeur. Des expositions au mercure sont également signalées lors de la pratique de l'orpaillage, de bris d'appareils de mesure contenant du mercure, de certaines pratiques culturelles utilisant le mercure métallique, de l'utilisation de remèdes traditionnels. C'est ainsi qu'en raison d'activité d'orpaillage en Guyane, un suivi de l'exposition et de l'imprégnation par le mercure de la population est réalisé depuis le début des années 1990.

## Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

La cinétique du mercure dans l'organisme varie de façon importante selon sa forme chimique.

Le mercure sous forme de métal liquide (forme élémentaire) est volatil et principalement absorbé par voie respiratoire, alors que son absorption par le tube digestif est négligeable. L'absorption gastro-intestinale des dérivés du mercure inorganique est de l'ordre de 10-30 %. Après absorption, le mercure inorganique (métal, sels) se retrouve essentiellement dans les reins et, dans une moindre mesure, dans le cerveau pour le mercure élémentaire. Il passe la barrière placentaire. En revanche, le passage de la barrière hémato-encéphalique ne concerne que le mercure élémentaire (elle n'est pas perméable aux ions mercureux ou mercuriques). Les encéphalopathies ne s'observent donc

qu'après exposition au mercure métallique (élémentaire). Ce dernier étant rapidement oxydé (en mercure mercurique) dès son absorption, le passage intracérébral est faible et c'est pourquoi l'encéphalopathie n'est une complication que de l'intoxication chronique.

Les dérivés organiques alkylés du mercure (notamment les dérivés alkylés à chaînes courtes) sont très bien absorbés par les voies respiratoire, digestive et percutanée. Les dérivés alcoylés et arylés sont minéralisés dans le tube digestif et se comportent ensuite comme des dérivés inorganiques. Ainsi, le méthylmercure (MeHg) est facilement absorbé par le tube digestif (plus de 80 %), puis se répartit dans tous les tissus. Dans le sang, il est presque complètement érythrocytaire (80-90 %). Il passe aisément la barrière hémato-encéphalique et se concentre dans le cerveau. La diffusion à travers le placenta est également très facile.

L'élimination du mercure élémentaire et des dérivés inorganiques est principalement urinaire (demi-vie d'environ 1-3 mois), alors que pour le mercure organique, elle est principalement biliaire (donc fécale). Les dérivés alkylés du mercure sont très lentement métabolisés (par désalkylation) et leur élimination s'effectue après conjugaison au glutathion. La demi-vie d'élimination du méthylmercure est comprise entre 35 et 189 jours.

Le mercure organique est également excrété dans le lait maternel (concentration de MeHg dans le lait égale à environ 5 % de celle dans le sang total). Le méthylmercure est également incorporé dans les cheveux et les poils.

### **Effets sanitaires**

La toxicité et le devenir du mercure dans l'organisme chez l'homme dépendent de sa forme chimique.

Le mercure élémentaire peut provoquer des atteintes du système nerveux, des reins et des poumons s'il est inhalé. Les principaux effets systémiques du mercure inorganique consistent en des lésions rénales (tubulaires, dose dépendante et glomérulaire, par un mécanisme immunotoxique) et des atteintes du système nerveux (encéphalopathie se traduisant par une détérioration intellectuelle, troubles de la personnalité et un syndrome cérébelleux : tremblements, troubles de l'équilibre et de la coordination...).

Une acrodynie, "Pink disease", peut se manifester ; c'est un syndrome sporadique principalement pédiatrique, qui associe anorexie, insomnie, irritabilité, hypertension artérielle, une éruption des extrémités qui sont rouge-violacé, œdématisées et douloureuses avec une desquamation en grands lambeaux des paumes des mains et des plantes des pieds. Le mercure inorganique est fœtotoxique. Sa tératogénicité est établie dans plusieurs espèces animales.

Le principal organe cible du mercure organique est le système nerveux central. Il est tératogène. Les populations les plus à risque, en raison de ces effets, sont les enfants en bas âge et les femmes enceintes et allaitantes. L'exposition chronique au méthylmercure peut aussi entraîner des troubles neurosensoriels (capacité visuo-spatiale) et comportementaux (coordination) à de faibles niveaux d'imprégnation. Ainsi, l'exposition chronique au méthylmercure peut entraîner des troubles de la vision, une baisse de l'audition, un manque de coordination musculaire et une baisse des facultés intellectuelles. L'exposition prénatale peut compromettre le développement du système nerveux central du fœtus et provoquer des retards de développement. Les enfants peuvent aussi être exposés par leur mère *via* le lait maternel.

Des épidémies d'encéphalopathies et de malformations dans la descendance ont été observées après la consommation de poissons ou de grains contaminés, notamment au Japon (Minamata) et en Irak. Chez les consommateurs de poissons, des altérations des fonctions supérieures des enfants sont décelables quand la concentration capillaire de mercure chez la mère dépasse 10-20 µg/g de cheveux.

Une discrète atteinte rénale tubulaire et/ou glomérulaire peut être associée à ces effets neurotoxiques ; elle traduit les effets du mercure inorganique produit par la métabolisation du mercure organique. Les effets majeurs de toxicité du mercure organique chez l'Homme concernent le système nerveux, mais des effets néfastes sur les systèmes immunitaire et cardiovasculaire ont également été rapportés.

## **INTERPRÉTATION DES NIVEAUX DE MERCURE DANS LES CHEVEUX**

Le mercure dans les cheveux est un excellent indicateur de l'exposition au mercure organique, alors que la concentration urinaire du métal est un bon indicateur de l'exposition au mercure inorganique. De plus, par fractionnement des cheveux, la concentration capillaire permet de rendre compte de l'évolution des niveaux d'exposition au cours des mois précédant le recueil de l'échantillon, en raison de la pousse des cheveux (environ 1 cm/mois). Il existe un rapport d'environ 1/250 entre la concentration sanguine et capillaire de mercure. Le méthylmercure représente l'essentiel du mercure total mesuré dans les cheveux (75 % à 95 % du mercure total retrouvé dans le sang ou les cheveux ; [Berglund 2005]). La concentration du mercure dans le sang total est également un indicateur de l'exposition au mercure organique, mais elle rend surtout compte de l'exposition récente.

Cernichiari *et al.* avaient montré une bonne corrélation entre les concentrations de mercure total des cheveux de mères en fin de grossesse et la concentration de mercure dans six régions du cerveau de leur fœtus ou nouveau-né (Cernichiari 1995).

Dans la population générale, les concentrations sanguine et capillaire du métal sont corrélées à la consommation de poisson. Chez l'adulte, des effets neurotoxiques ont été décelés quand elles dépassent respectivement 200 µg/L et 50 µg/g, et chez l'enfant des effets neurotoxiques ont été rapportés pour des concentrations capillaires dépassant 10-20 µg/g de cheveux chez les mères [IPCS 1990]. D'autres études aux Iles Féroé, en Nouvelle-Zélande, aux Seychelles, au Canada ou au Brésil ont complété l'information sur les risques sanitaires du mercure.

L'OMS et le Programme des Nations unies ont estimé qu'il ne fallait pas dépasser une concentration capillaire de 10 µg de mercure par gramme de cheveux chez l'enfant [IPCS 1990, PNUE 2005]. Cette concentration de 10 µg/g de cheveux est considérée encore comme trop élevée pour certaines institutions publiques (comme le JECFA ou le CDC américain) qui appliquent à cette valeur un facteur d'incertitude (ou de sécurité) ; il diffère d'une instance à l'autre, ce qui a conduit à l'établissement de diverses valeurs toxicologiques de référence pour le mercure. Ainsi, le JECFA a appliqué un facteur de sécurité de 3,2 (pour les différences d'ordre cinétique) et le NRC (National Research Council) un facteur d'incertitude de 10.

Si l'on se base sur les recommandations alimentaires récentes (2006) du JECFA (méthylmercure : 0,23 µg/kg de p.c./j ; mercure total : 0,36 µg/kg de p.c./j) pour les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes, la concentration de mercure dans leurs cheveux ne devrait pas dépasser environ 2,5 µg/g et le double pour les autres adultes, soit environ 5 µg/g de cheveux.

Les Américains ont retenu comme apport journalier par voie orale une dose de référence de 0,1 µg/kg de poids corporel, qui correspond à une concentration dans les cheveux d'environ 1-1,2 µg/g [Hightower 2003 ; PNUE 2005 ; Commission HBM 1999]. Cette dose de référence est dix fois plus basse que la valeur inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose (BMDL de 10 µg/g de mercure dans les cheveux), estimée par le National Research Council à partir des données d'expositions in utero, issues principalement de l'étude des Iles Féroé [Rice 2003, PNUE 2005]. Bien que ces analyses soient basées sur les risques estimés chez le fœtus, l'EPA, agence américaine de protection de l'environnement, a étendu ses recommandations à d'autres groupes de populations, dont les enfants ([www.epa.gov](http://www.epa.gov)).

Les Allemands ont établi des valeurs toxicologiques de référence (HBM-I et HBM-II) pour le mercure dans l'urine, mais pas pour les valeurs de mercure dans les cheveux. Ils indiquent néanmoins que les premiers signes sur le développement et des modifications du comportement chez des enfants ont été observés dans les études des Iles Féroé conduite par Grandjean *et al.* en 1997, pour des teneurs de mercure dans les cheveux de la mère supérieures à 5 µg/g [Commission HBM 1999 ; Grandjean 1997].

Dans une étude danoise publiée en 2003, l'équipe de Grandjean indiquait un seuil de mercure capillaire pour assurer une protection sanitaire des femmes en âge de procréer de 5 µg/g [Grandjean 2003].

Par ailleurs, le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE, UNEP en anglais) a évalué que les risques sanitaires et environnementaux liés au mercure étaient suffisamment importants pour justifier une action internationale [PNUE 2005].

## Concentrations de mercure dans les cheveux de la population française

Le dosage de mercure total dans les cheveux a porté sur un sous-échantillon de 365 adultes (18-74 ans) et de 1 364 enfants (3-17 ans) de l'étude ENNS. Les concentrations de mercure dans les cheveux ont été mesurées au centre de toxicologie du Québec. Toutes les valeurs de mercure ont pu être quantifiées, à l'exception de deux dosages chez les enfants qui se sont avérés inférieurs à la LOQ de 0,03 µg/g de cheveux. Les distributions sont présentées en fonction de facteurs susceptibles d'influencer les imprégnations mercurielles, à savoir l'âge, le sexe, la consommation de poisson, de coquillages et crustacés, et le nombre d'amalgames dentaires.

La distribution selon cette dernière variable n'est présentée que chez les adultes, car elle n'influence pas l'imprégnation des enfants (paragraphe facteurs associés).

Les résultats d'ENNS indiquaient que la concentration moyenne de mercure dans les cheveux des personnes résidant en France était de 0,37 µg/g de cheveux pour les enfants de 3 à 17 ans et de 0,59 µg/g de cheveux pour les adultes de 18 à 74 ans (tableau 41). La moyenne chez les femmes en âge de procréer (18-45 ans) était de 0,53 µg/g.

### Valeurs élevées

Chez les enfants, aucune valeur ne dépassait la valeur de 10 µg/g de cheveux. Quatre-vingt-quinze pour cent des enfants de la population d'étude avaient des valeurs de mercure inférieures à 1,2 µg/g de cheveux.

Les concentrations variaient de 0,03 à 3,1 µg/g, à l'exception de trois valeurs égales à 5,2, 4,0 et 3,9 µg/g de cheveux ; elles concernaient respectivement une fille et deux garçons de 3 et 4 ans, dont les parents étaient issus de pays de l'océan Indien, d'Afrique et de France et ils consommaient du poisson et/ou des coquillages et crustacés au moins deux fois par semaine.

Chez les adultes, aucune valeur ne dépassait la valeur de 10 µg/g de cheveux. Quatre-vingt-quinze pour cent des adultes avaient des valeurs de mercure inférieures à 1,8 µg/g de cheveux.

On a observé trois valeurs dépassant 5 µg/g de cheveux (5,1, 6,7 et 6,8 µg/g de cheveux) alors que les autres concentrations relevées dans l'étude variaient de 0,03 à 3,7 µg/g ; il s'agissait de 3 femmes de 39, 46 et 57 ans, qui consommaient toutes du poisson au moins deux fois par semaine. Aucune de ces femmes n'était alors enceinte.

5 % des femmes en âge de procréer (18-45 ans) dépassaient la valeur de 1,72 µg/g et 1 % dépassait 2,32 µg/g.

Au total, les concentrations de mercure étaient relativement faibles puisque les moyennes dans chaque population ne dépassaient pas 1 µg/g de cheveux et que 95 % des concentrations mesurées étaient inférieures à 1-2 µg/g. Toutes les concentrations de mercure se situaient en dessous de 10 µg/g de cheveux, valeur à ne pas dépasser recommandée par l'OMS.

Néanmoins, si on se base sur le seuil du JECFA d'environ 2,5 µg/g (correspondant environ à 0,23 µg/kg p.c./jour), 0,4 % des enfants et 2,7 % des adultes, dont 0,61 % de femmes de 18 à 45 ans le dépassaient.

Si on se base sur le seuil américain de 1 µg/g, 9,2 % des enfants et 19 % des adultes, dont 3,9 % de femmes de 18 à 45 ans le dépassaient.



I TABLEAU 41 I

**Distribution du mercure total dans les cheveux ( $\mu\text{g/g}$  de cheveux) de la population française (3 -74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						IC 95 % P95
				10	25	50	75	90	95	
<b>Sexe</b>										
<b>Enfants (3-17 ans)</b>	1 364	<b>0,37</b>	[0,35-0,38]	0,13	0,24	0,38	0,61	0,97	<b>1,20</b>	[1,00-1,40]
Filles	689	<b>0,38</b>	[0,36-0,40]	0,14	0,25	0,40	0,61	0,99	1,20	[1,10-1,30]
Garçons	675	<b>0,35</b>	[0,33-0,38]	0,12	0,24	0,37	0,61	0,95	1,20	[0,95-1,45]
<b>Adultes (18-74 ans)</b>	365	<b>0,59</b>	[0,54 -0,64]	0,26	0,41	0,56	0,85	1,50	<b>1,80</b>	[1,72-1,90]
Femmes	250	<b>0,59</b>	[0,53-0,65]	0,25	0,40	0,58	0,85	1,33	1,74	[0,96-2,52]
Hommes	115	<b>0,60</b>	[0,52-0,68]	0,26	0,41	0,56	0,84	1,62	1,80	[1,18-2,42]
<b>Âge (ans)</b>										
<b>Enfants (3-17 ans)</b>										
3 à 5	255	<b>0,40</b>	[0,35-0,45]	0,13	0,25	0,40	0,76	1,20	1,50	[1,30-1,70]
6 à 11	496	<b>0,38</b>	[0,35-0,41]	0,13	0,26	0,39	0,61	0,97	1,40	[1,20-1,60]
12 à 17	613	<b>0,34</b>	[0,32-0,35]	0,13	0,22	0,36	0,54	0,80	1,00	[0,93-1,07]
<b>Adultes (18-74 ans)</b>										
18 à 39	118	<b>0,51</b>	[0,44-0,59]	0,19	0,38	0,55	0,75	0,99	1,61	[0,46-3,68]
40 à 59	174	<b>0,60</b>	[0,51-0,71]	0,30	0,41	0,53	0,85	1,60	1,78	[0,87-2,69]
60 à 74	73	<b>0,78</b>	[0,68-0,89]	0,36	0,47	0,75	1,15	1,90	3,20	[2,95-3,45]
<b>Femmes (18-45 ans)</b>	126	<b>0,53</b>	[0,46-0,61]	0,21	0,37	0,52	0,82	1,10	<b>1,72</b>	[1,10-2,34]
<b>Consommation de poisson</b>										
<b>Enfants (3-17 ans)</b>										
Une fois par mois ou moins	32	<b>0,11</b>	[0,09-0,14]	0,03	0,19	0,34	0,45	0,45	0,89	[0,77-1,01]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	349	<b>0,26</b>	[0,23-0,29]	0,08	0,23	0,35	0,52	0,68	1,10	[1,00-1,20]
Deux fois par semaine ou plus	969	<b>0,43</b>	[0,41-0,45]	0,18	0,25	0,40	0,64	1,10	1,30	[1,14-1,46]
<b>Adultes (18-74 ans)</b>										
Une fois par mois ou moins	42	<b>0,29</b>	[0,24-0,34]	0,13	0,21	0,37	0,41	0,56	0,74	[0,60-0,88]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	211	<b>0,57</b>	[0,51-0,63]	0,29	0,41	0,52	0,75	1,30	1,70	[1,55-1,85]
Deux fois par semaine ou plus	102	<b>0,96</b>	[0,85-1,07]	0,46	0,67	0,85	1,20	2,38	3,06	[2,50-3,62]
<b>Coquillages et crustacés</b>										
<b>Enfants (3-17 ans)</b>										
Une fois par mois ou moins	598	<b>0,29</b>	[0,27-0,32]	0,09	0,19	0,34	0,50	0,83	1,20	[1,14-1,26]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	685	<b>0,42</b>	[0,40-0,45]	0,17	0,29	0,41	0,67	1,00	1,40	[1,20-1,60]
Deux fois par semaine ou plus	66	<b>0,60</b>	[0,54-0,66]	0,29	0,45	0,61	0,88	1,20	1,46	[0,75-2,17]
<b>Adultes (18-74 ans)</b>										
Une fois par mois ou moins	98	<b>0,43</b>	[0,37-0,49]	0,16	0,30	0,46	0,70	0,96	0,98	[0,59-1,37]
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	210	<b>0,63</b>	[0,57-0,70]	0,33	0,43	0,56	0,85	1,60	1,80	[1,70-1,90]
Deux fois par semaine ou plus	44	<b>0,79</b>	[0,72-1,10]	0,45	0,66	0,87	1,20	1,82	2,37	[1,39-3,35]
<b>Nombre de dents avec plombage (adultes)</b>										
Pas de plombage	88	<b>0,55</b>	[0,49-0,61]	0,25	0,38	0,55	0,79	1,17	1,77	[1,18-2,36]
Moins de trois dents	78	<b>0,64</b>	[0,49-0,82]	0,16	0,36	0,68	0,98	1,70	2,87	[2,16-3,58]
$\geq$ trois dents	188	<b>0,60</b>	[0,53-0,67]	0,30	0,41	0,55	0,83	1,30	1,73	[0,87-2,59]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## Comparaisons nationales et internationales

Les concentrations de mercure observées en France continentale sont inférieures à celles observées en Guyane française. En fait, elles étaient inférieures à celles des Français métropolitains de Guyane, des communautés créoles et surtout amérindiennes [Cordier 1994 ; Fréry 1999 ; Basag 2007 ; Cardoso 2010].

Suite à la mise en évidence au début des années 1990 de la contamination environnementale par le mercure en **Guyane**, toute une série d'études a été menée pour caractériser les contaminations environnementales, celles de la chaîne alimentaire et des populations humaines. Cinq études de 1994 à 2006 ont concerné l'ensemble des populations de Guyane ; elles ont été conduites par l'Institut de veille sanitaire (InVS) avec le concours de la Direction de la santé et du développement social de la Guyane et du Conseil général. Ces études ont été complétées par une enquête menée par l'Inserm concernant les conséquences sur le développement de l'enfant et par une étude menée par la Cellule de l'InVS en région (Cire) Antilles-Guyane visant à documenter la situation des malformations dans le Haut-Maroni. Dans leur ensemble, les résultats de ces études ont permis : a) d'identifier clairement les populations à risque d'exposition élevé, b) de déterminer les facteurs alimentaires contributeurs à cette exposition et c) de préciser la nature et le niveau des risques sanitaires associés aux niveaux d'exposition observés.

La première étude a été réalisée en 1994 sur environ 500 personnes recrutées dans 11 centres de santé ou maternités sur l'ensemble des régions habitées de Guyane afin de mesurer les niveaux d'imprégnation dans les différents groupes de population, en particulier ceux forts consommateurs de poissons [Cordier 1994]. La comparaison de l'imprégnation par groupe de population a montré une concentration plus élevée dans la communauté amérindienne, puis les communautés noir-marron et brésilienne par rapport au reste de la Guyane, ces dernières ayant une imprégnation moyenne entre 1 et 2 µg/g de cheveux (tableau 42).

En Guyane, la population du littoral, les populations de la ville de Sinnamary située en aval du barrage de Petit-Saut (où des poissons avaient de fortes teneurs en mercure), ou résidant le long du fleuve Maroni (en aval de Maripasoula) et du cours aval du fleuve Oyapock présentaient des teneurs moyennes en mercure relativement peu élevées (inférieures ou proches de 2 µg/g de cheveux pour les bourgs et entre 3 et 4 µg/g pour les zones plus isolées). Elles étaient néanmoins supérieures à celles observées dans l'étude ENNS.

Les enfants et les femmes en âge de procréer (15-45 ans), qui représentent un groupe cible pour la prévention du fait des effets toxiques du méthylmercure sur le fœtus ou le jeune enfant, présentaient des imprégnations différentes selon les zones de Guyane. Le pourcentage de femmes de 15-45 ans qui dépassait la concentration de 10 µg/g de cheveux recommandée par l'OMS était de 0 % à Sinnamary ou à Camopi (sur le fleuve Oyapock), 2,2 % sur le Maroni en aval de Maripasoula, 8,3 % aux alentours de Camopi, et 21,7 % et 57 % respectivement dans les villages amérindiens de Trois-Sauts et du Haut-Maroni. Le pourcentage d'enfants de moins de 7 ans qui dépassait 10 µg/g était de 0 % à Sinnamary, 1,6 % sur le Maroni en aval de Maripasoula, 10 % et 41,7 % respectivement à Camopi et dans les villages alentours, 11,8 % à Trois-Sauts et 51 % dans les villages du Haut-Maroni. Dans l'étude ENNS, aucune femme ou enfant ne dépassait cette valeur de 10 µg/g.

En 2005, la concentration moyenne de mercure retrouvée dans les cheveux de la population amérindienne du Haut-Maroni, particulièrement exposée était un peu plus élevée qu'en 1997 : 12,2 µg/g contre 10,6 µg/g.

Les concentrations moyennes de mercure des populations amérindiennes de Guyane sont bien supérieures à celles de l'étude ENNS, mais de l'ordre de (et parfois supérieures à) celles qui ont été observées dans d'autres populations fortes consommatrices de poisson ou cétagés marins comme aux Seychelles ( $M=6,85 \pm 4,5$  µg/g et  $Med=5,94$  µg/g), aux Iles Féroé (4,5 µg/g ; [Grandjean 1999, Debes 2006]), en Nouvelle-Zélande (8,3 µg/g), à Madère ou au Brésil. Au Brésil, Agaki (1994) a observé des imprégnations mercurielles importantes chez les pêcheurs de la région de Tapajos localisés dans le bassin amazonien où s'exercent des activités d'orpaillage (16,6 µg/g en moyenne). Dans cette même région, Lebel *et al.* (1996) avaient signalé dans deux villages des imprégnations moyennes élevées ( $MG=11,6$  et  $15,1$  µg/g).

La comparaison des concentrations moyennes de mercure **dans différents pays** indique que, globalement, les personnes résidant en France continentale ont des concentrations supérieures à celles observées en Allemagne [Pesch 2002 ; Drasch 1997] et aux États-Unis (enfants de 1 à 5 ans et femmes de 16 à 49 ans [Mc. Dowell 2004] ; enfants de 6-11 ans [Dunn 2008]), mais plus faibles que celles observées en Espagne [Batista 1996 ; Castaño 2008], en Suède [Bjornberg 2003 ; Johnsson 2004 ; Berglund 2005] ou au Japon [Yasutake 2003] (tableau 42). Ces résultats traduisent la différence de consommation de poisson dans ces pays : les Allemands et les Américains consomment environ deux fois moins de poisson que les Français, alors que les Espagnols, les Suédois et les Japonais en sont de forts consommateurs [Batista 1996 ; CE, Task scoop 2002].

**Dans la population américaine**, l'étude NHANES 1999-2000 a fourni des valeurs de mercure dans les cheveux sur un échantillon représentatif d'enfants âgés de 1 à 5 ans et de femmes âgées de 16 à 49 ans [Mc Dowell 2004]. Le percentile P95 qui correspond à la valeur en dessous de laquelle se retrouve 95 % de la population, était de 0,64 µg/g chez les enfants américains âgés de 1 à 5 ans et de 1,72 µg/g chez les femmes, alors qu'en France dans l'étude ENNS, il est de 1,5 µg/g chez les enfants de 3 à 5 ans (1,2 µg/g chez les enfants de 3 à 17 ans) et aussi de 1,72 µg/g chez les femmes de 18 à 45 ans.

L'étude américaine NECAT [New England Children's Amalgam Trial ; Dunn 2008] a permis de décrire sur une période de cinq ans (1997-2005) l'imprégnation mercurielle par le dosage capillaire et urinaire de 534 enfants de 6 à 10 ans sans amalgame dentaire ainsi que les facteurs déterminants de cette imprégnation. Ces enfants étaient issus de deux régions : une région rurale du Maine et de la région de Boston. La concentration moyenne de mercure capillaire des enfants de 6-10 ans de l'étude NECAT variait de 0,3 à 0,4 µg/g sur cinq ans. Si cette valeur moyenne était supérieure à celle des enfants de 1 à 5 ans de l'étude NHANES 1999-2000 (0,22 µg/g), en revanche elle était similaire à celle de l'étude ENNS pour les enfants de 6 à 11 ans (0,38 µg/g). Dans l'étude NECAT, 17 à 29 % des enfants avaient des concentrations capillaires supérieures ou égales à 0,5 µg/g et 5,0 à 8,5 % des enfants avaient des concentrations supérieures ou égales à 1 µg/g, quelle que soit l'année d'étude.

**En Allemagne**, dans une étude conduite en 1996 dans la région industrialisée de Nord Westphalie [Pesch 1996], 245 enfants âgés de 8 à 10 ans présentaient en moyenne des concentrations de mercure (0,18 µg/g) inférieures à celles des enfants américains et à celles de l'étude ENNS. Tous les enfants de l'étude allemande, à l'exception de quatre d'entre eux, avaient des concentrations inférieures à 0,8 µg/g. En 1993-1994, des niveaux assez bas (0,25 µg/g) ont été également observés chez 150 Allemands décédés (16-93 ans) originaires de la région de Munich et faibles consommateurs de poisson [Drasch 1997].

**En Espagne**, deux études ont fourni des données montrant des concentrations de mercure assez élevées dans la population espagnole par comparaison avec les autres pays européens. Ainsi, dans une étude espagnole réalisée chez 233 enfants âgés de 6 à 16 ans scolarisés dans la province de Tarragone, la moyenne géométrique de la concentration capillaire de mercure était de 0,77 µg/g [Batista 1996]. Afin d'obtenir des valeurs de référence sur environ 2 000 personnes recrutées à travers l'Espagne, une étude pilote a été conduite en 2007 auprès de 268 adultes âgés de 21 à 69 ans résidant dans la région de Madrid [Castano 2009] ; la moyenne géométrique des concentrations capillaires de mercure était égale à 2,23 µg/g et 70 % des concentrations mercurielles de la population étudiée et chez 60 % des femmes de moins de 45 ans les concentrations mesurées étaient supérieures à 1 µg/g, la valeur de référence de l'EPA.

**En Suède**, plusieurs études réalisées sur des échantillons limités ont montré des concentrations moyennes variables selon la consommation de poisson des populations et souvent légèrement plus élevées que dans l'étude ENNS.

Ainsi, Lindberg *et al.* (2004) ont observé des concentrations assez faibles chez des Suédois ne consommant pas de poisson (0,04-0,32 µg/g cheveux). Une autre étude suédoise a été conduite auprès de 127 femmes enceintes primipares âgées de 20 à 40 ans recontactées après avoir participé initialement à une grande enquête dans la région d'Uppsala portant sur 953 femmes enceintes entre les années 1996 à 1999 [Bjornberg 2003] ; leur imprégnation mercurielle médiane était de 0,35 µg/g de cheveux, avec une valeur maximale égale à 1,5 µg/g.

En revanche, en 1996, 143 personnes résidant à proximité de nombreux lacs où la teneur en mercure des poissons était en moyenne de 0,7 mg/kg avaient une concentration médiane de mercure dans les cheveux de 0,9 µg/g pour l'ensemble de la population et de 1,8 µg/g pour les personnes consommant du poisson au moins une fois par semaine [Johnsson 2004]. Une étude plus récente en 2001 a inclus 127 femmes âgées de 19 à 45 ans, provenant également de plusieurs régions de Suède où la consommation de poisson est importante [Bjornberg 2005]. Ces femmes qui consommaient du poisson en moyenne 4,3 fois par semaine avaient une concentration médiane de mercure dans les cheveux de 0,7 µg/g.

**Au Japon**, une étude a été conduite dans cinq districts (Minamata, Kumamoto, Tottori, Wakayama et Chiba) auprès de 3 686 personnes de la population générale avec un recrutement chez les coiffeurs, les barbiers et dans les écoles primaires. La moyenne géométrique des concentrations de mercure total était de 2,55 µg/g chez les hommes et de 1,43 µg/g chez les femmes [Yasutake 2003].

Comparaison des concentrations capillaires de mercure total (en µg/g cheveux) chez les enfants et les adultes en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne ou médiane	P95
<b>Enfants</b>					
<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	3-17 ans ENNS	1 364	MG=0,37 µg/g chev.	1,20 µg/g
[Quénel 2004]	2002 et 2005 2004	Guyane française - Maroni (aval Maripasoula) - Oyapock (aval Camopi) (amont Camopi)	310/740 144/325	MG <sup>a</sup> =1,7-3,3 µg/g MG <sup>a</sup> =1,5-3,4 µg/g MG <sup>a</sup> =4,6-7,2 µg/g	
[Boudan 2004] [Fréry 1997]	2001 1997	- Sinnamary - Amérindiens Haut-Maroni de 0-15 ans	91/285 114/235	MG=1,3 µg/g MG>10µg/g sauf qd <1 an	4,8 µg/g
[Cordier 1994]	1994	-Toute population	136/500	MG <sub>Enfants</sub> =2,5 µg/g	
<b>États-Unis</b> [McDowell 2004]	1999-2000	1-5 ans NHANES	838	MG=0,12 µg/g chev.	0,64 µg/g
(Dunn 2008)	1997-2005	6-10 ans NECAT	534	MG~ 0,3-0,4 µg/g chev. sur cinq ans	1,0 µg/g
<b>Allemagne</b> [Pesch 2002]	1996	8-10 ans Düsseldorf	245	MG=0,18 µg/g chev. 0,03-1,77 µg/g	
<b>Espagne</b> [Batista 1996]	1994 ? : nd	6-16 ans Tarragone	233	MG=0,77 µg/g chev.	
<b>Danemark</b> (Grandjean 1999]	Cohortes Enfants nés en 1986-87	Enfants de 7 ans consommateurs de poissons - lles Féroé	917	Med=2,99 µg/g chev.	
<b>Adultes</b>					
<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	ENNS : 18-74 ans Femmes 18-45 ans	365 126/365	MG=0,59 µg/g chev. MG=0,53 µg/g chev.	1,80µg/g 1,72 µg/g
[Quénel 2004]	2002 et 2005 2004	Guyane française - Maroni (aval Maripasoula) - Oyapock (aval Camopi) (amont Camopi)	430/740 181/325	MG <sup>a</sup> =1,7-3,3 µg/g MG <sup>a</sup> =1,5-3,4 µg/g MG <sup>a</sup> =4,6-7,2 µg/g	
[Boudan 2004] [Fréry 1997]	2001 1997	- Sinnamary - Amérindiens Haut-Maroni 15-79 ans	191/285 121/235	MG=2,3 µg/g MG >10 µg/g	11,6 µg/g
[Cordier 1994]	1994	- toute la Guyane 15-80 ans	364/500	MG <sub>Adultes</sub> =3,4 µg/g MG <sub>Femmes enceintes</sub> =1,6 µg/g	
<b>États-Unis</b> [McDowell 2004]	1999-2000	Femmes 16-49 ans NHANES	1 726	MG=0,20 µg/g chev.	1,72 µg/g
<b>Allemagne</b> [Drasch 1997]	1993-1994	16-93 ans Personnes décédées	150	MG=0,25 µg/g chev.	
<b>Espagne</b> [Castaño 2008]	2007	21 à 69 ans Madrid	268	MG=2,23 µg/g chev	5,60 µg/g
<b>Suède</b> [Bjornberg 2003] [Johnsson 2004]	1996-1999 1996	Femmes enceintes 20-40 ans Régions de lacs : - Tous - poissons ≥1 fois /sem.	127 143	Med=0,35 µg/g chev. Med=0,9 µg/g chev Med=1,8 µg/g chev	
<b>Japon</b> [Yasutake 2003]	2000-2002	0-95 ans (92,4 % : 5-74 ans) cinq districts	3 686	MG <sub>Hommes</sub> =2,55 µg/g chev MG <sub>Femmes</sub> =1,43 µg/g chev	
<b>Danemark</b> [Grandjean 1992, 1997, Debes 2006]	Cohorte 1986-7 Suivi enfants à 7 et 14 ans	Femmes en fin de grossesse consommatrices de poissons - lles Féroé	1 020	Med=4,5 µg/g chev. 12,7 %>10 µg/g	
<b>Seychelles</b> [Myers 2003]	Cohorte 1989-90	Femmes consommatrices de poissons (expo. prénatale)	779	Med=5,9 µg/g chev. Ma=6,9 ± 4,5 µg/g	

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; µg/g chev. : microgramme par gramme de cheveux ; MG<sup>a</sup> : enfants et adultes ; Ma : moyenne arithmétique ; nd : non disponible.

## Facteurs associés aux concentrations de mercure dans les cheveux

Dans l'étude ENNS, la concentration de mercure capillaire était associée à des caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques, physiologiques et à des facteurs d'exposition comme la consommation de poisson, coquillages et crustacés, mais avec des différences chez l'adulte et l'enfant. En revanche, l'influence du nombre de dents portant des amalgames dentaires sur la concentration de mercure dans les cheveux n'a pas été retrouvée, bien qu'une légère augmentation des concentrations capillaires de mercure semblait être observée chez les adultes (tableau 43).

Chez les adultes, les facteurs sociodémographiques et socioéconomiques (âge, sexe, région, urbanisation, situation matrimoniale, revenu du foyer) expliquaient environ 14 % de la variabilité du modèle, les facteurs de variation individuelle (corpulence, perte récente de poids, ostéoporose, permanente et lavage des cheveux) en expliquaient 7 %, et les facteurs d'exposition (consommation de poisson, de coquillages et crustacés, le nombre d'amalgames dentaires) 16 %.

Chez les enfants, les facteurs sociodémographiques et socioéconomiques (âge, sexe, région, taille du foyer, situation professionnelle, niveau d'étude, pays de naissance du référent, revenu du foyer) expliquaient environ 5,3 % de la variabilité du modèle, la nature des cheveux environ 3 % et les facteurs alimentaires (consommation de poisson, de coquillages et crustacés) en expliquaient 15,9 %.

### Caractéristiques sociodémographiques et socio-économiques

Contrairement à ce qui était observé chez l'adulte, dans l'étude ENNS, les concentrations de mercure chez les enfants n'ont pas été retrouvées influencées par l'âge et la corpulence. En revanche, la concentration moyenne de mercure des filles était supérieure à celle des garçons.

Chez les adultes, la concentration moyenne de mercure était aussi plus élevée chez les femmes (moyenne 0,65 µg/g cheveux) que chez les hommes (moyenne 0,57 µg/g), avec une concentration moyenne de 0,59 µg/g chez les femmes en âge de procréer (18-45 ans). Les concentrations de mercure augmentaient avec l'âge au-delà de 50 ans. La corpulence a été estimée à partir de l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/(\text{taille})^2$ ). On constate que l'imprégnation par le mercure augmentait avec la corpulence pour les personnes de corpulence normale et maigres ( $IMC < 25$ ), alors qu'elle baissait un peu pour les personnes en surpoids et obèses ( $IMC \geq 25$ ).

Dans les études étrangères, on a observé des relations différentes entre les concentrations de mercure dans les cheveux et l'âge. Ainsi, chez les enfants, l'augmentation de l'âge était associée à une légère diminution des concentrations de mercure dans l'étude américaine NECAT [Dunn 2008] ou l'étude allemande [Pesch 2002]. En France continentale (ENNS), cette légère baisse qui semblait exister quand on considérait les données descriptives dans les divers groupes d'âge (3-5 ; 6-11 ; 12-17 ans), n'était en fait pas statistiquement significative ( $p=0,17$ ) quand on prenait en compte divers facteurs de confusion.

Chez les adultes, l'augmentation de l'âge était associée à une augmentation des concentrations de mercure dans une étude espagnole [Castano 2008] ainsi qu'en Guyane française [Boudan 2004] et dans une étude suédoise chez des femmes enceintes [Björnberg 2003]. Dans l'étude guyanaise de Sinnamary, les valeurs moyennes d'imprégnation par le mercure variaient selon le groupe d'âge considéré ; elles restaient inférieures à 2 µg/g avant 30 ans, avec un pic entre 5 et 9 ans. Elles étaient ensuite plus élevées à partir de 30 ans où elles étaient comprises entre 2 et 3 µg/g. L'imprégnation par le mercure était corrélée positivement et significativement avec l'âge ( $r_{\text{Spearman}} = 0,378$  ;  $p < 0,0001$ ). Dans l'étude suédoise conduite auprès de 127 femmes âgées de 20 à 40 ans, il était précisé qu'en général, la consommation de produits de la mer augmentait avec l'âge chez les femmes suédoises.

L'influence du sexe sur l'imprégnation mercurielle varie d'une étude à l'autre. Ainsi, l'étude de Batista *et al.* (1996) en Espagne montrait, chez les enfants, une concentration moyenne plus élevée chez les filles (0,92 µg/g) que chez les garçons (0,54 µg/g). Nous avons aussi observé cette différence statistiquement significative dans l'étude française ENNS chez les enfants ( $MG_{\text{filles}} = 0,39$  [0,37-0,41] µg/g et  $MG_{\text{garçons}} = 0,35$  [0,33-0,37] µg/g,  $p=0,008$ ) et les adultes ( $MG_{\text{Femmes}} = 0,65$  [0,59 ; 0,61] µg/g et  $MG_{\text{Hommes}} = 0,56$  [0,50-0,63] µg/g).

Néanmoins, d'autres études ont rapporté des niveaux plus élevés chez les hommes ; c'est le cas des études de Nagakawa au Japon (1995), de Johnsson en Suède (2004) ou de Sinnamary en Guyane ; dans cette dernière, l'imprégnation moyenne par le mercure était deux fois plus importante chez les hommes que chez les femmes : 2,8 µg/g contre 1,4 µg/g.

Même si la comparaison de ces moyennes prenait en compte la consommation alimentaire, il est vraisemblable qu'une partie de cette variation reste attribuable à la consommation de poisson ou coquillages et crustacés au sein de ces populations.

Par ailleurs, dans l'étude ENNS, les concentrations dans les cheveux étaient légèrement plus élevées en présence d'ostéoporose, quand les personnes n'avaient pas perdu de poids récemment, quand les cheveux n'avaient pas été lavés la veille ou le matin avant le prélèvement, lorsque le revenu financier était ressenti comme confortable, chez les célibataires, les personnes résidant en centre ville et dans la région Ile-de-France.

## Expositions liées au mode de vie

L'imprégnation par le mercure est également influencée par des expositions provenant de nos modes de vie, en particulier de notre alimentation, la consommation de poisson étant le facteur majeur. Ainsi, on a observé une relation nette entre la concentration de mercure dans les cheveux et la fréquence de la consommation des produits de la mer (poisson, coquillages et crustacés), l'imprégnation mercurielle augmentant avec la fréquence de consommation (tableau 43). Cette association est bien connue et retrouvée classiquement dans diverses études à l'étranger [Castano 2008 ; Dunn 2008 ; Wilhelm 2006 ; Mc Dowell 2004 ; Morissette 2004 ; Björnberg 2003, Pesch 2002 ; Fréry 2001 ; Batista 1996]. En fait, deux paramètres sont à prendre en compte : la quantité habituelle de poisson consommée (et en particulier, la fréquence de consommation) et la teneur en mercure des poissons consommés. Comme l'indique le tableau 43, la consommation de poisson influençait un peu plus fortement les concentrations capillaires de mercure que celle de coquillages et crustacés ; la concentration moyenne de mercure augmentait de 2,5 fois entre les fréquences extrêmes de consommation de poisson (une fois par mois ou moins et deux fois par semaine ou plus), alors qu'elle n'augmentait que d'1,6 fois avec la consommation de coquillages et crustacés. La consommation régulière de poissons prédateurs dont la teneur en mercure est généralement plus élevée que les autres poissons, peut engendrer le dépassement de l'apport alimentaire recommandé par les instances internationales. Néanmoins, les bienfaits sur la santé de la consommation de poisson en raison de ses qualités nutritionnelles (oméga-3, etc.) est également à prendre en considération. C'est pourquoi, les instances internationales et nationales ont pris en compte ces deux aspects et émis des recommandations rappelées précédemment.

Par ailleurs, les amalgames dentaires contiennent du mercure. Sa libération, proportionnelle au nombre d'amalgames en bouche, peut survenir lors de la pose ou de l'entretien des amalgames ou du fait de leur usure. Dans l'étude ENNS, l'augmentation de la concentration de mercure dans les cheveux avec le nombre d'amalgames dentaires, observée uniquement chez les adultes, n'était pas statistiquement significative (tableau 43). Berglund *et al.* (2004) n'avaient pas non plus observé d'association entre les teneurs en mercure et la présence d'amalgames dentaires dans une étude limitée à un petit nombre de personnes dans les cheveux desquels le mercure total et les fractions organiques et inorganiques avaient été mesurés. Il faut préciser que si l'apport mercuriel *via* l'alimentation est bien évalué par le mercure dosé dans les cheveux, l'apport de mercure provenant des amalgames dentaires, de nature minérale, est mieux appréhendé par le mercure urinaire.

Nous n'avons pas observé de relation entre l'imprégnation mercurielle et la consommation tabagique, bien qu'une corrélation positive ait été signalée dans certaines études [Pesch 2002].

TABLEAU 43 I

### Concentrations moyennes de mercure total dans les cheveux (en µg/g), selon la consommation de produits de la mer et le nombre de dents avec des amalgames dentaires – ENNS 2006-2007

	Adultes			Enfants		
	MG en µg/g de cheveux	IC 95 %	p	MG en µg/g de cheveux	IC 95 %	p
<b>Poisson</b>						
Une fois par mois ou moins	<b>0,36</b>	[0,29-0,45]	<0,001	<b>0,19</b>	[0,17-0,22]	<0,001
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	<b>0,58</b>	[0,53-0,64]		<b>0,37</b>	[0,35-0,39]	
Deux fois par semaine ou plus	<b>0,86</b>	[0,76-0,97]		<b>0,49</b>	[0,46-0,53]	
<b>Coquillages et crustacés</b>						
Une fois par mois ou moins	<b>0,49</b>	[0,44-0,55]	<0,001	<b>0,31</b>	[0,29-0,33]	<0,001
Une fois par semaine à plus d'une fois par mois	<b>0,62</b>	[0,57-0,68]		<b>0,43</b>	[0,40-0,45]	
Deux fois par semaine ou plus	<b>0,81</b>	[0,65-1,02]		<b>0,50</b>	[0,45-0,55]	
<b>Nombre de dents avec amalgames</b>						
Pas de plombages	<b>0,54</b>	[0,47-0,63]	0,13	<b>0,37</b>	[0,36-0,39]	ns
Moins de trois dents	<b>0,61</b>	[0,51-0,72]		<b>0,35</b>	[0,31-0,39]	
≥trois dents	<b>0,63</b>	[0,58-0,69]		<b>0,38</b>	[0,34-0,42]	

MG : moyennes géométriques pour tenir compte de la forme de la distribution des concentrations de mercure ; IC 95 % : intervalle de confiance de la moyenne à 95 % ; p : degré de signification du test indiquant l'influence du facteur sur l'imprégnation mercurielle ; le test est dit statistiquement significatif si p est inférieur à 0,05 ; ns : test non significatif.

Facteurs pris en compte : des facteurs sociodémographiques (tels qu'âge, sexe, région, urbanisation, situation matrimoniale, revenu du foyer), des caractéristiques individuelles (telles que corpulence, ostéoporose, lavage récent des cheveux) et des facteurs d'exposition au mercure (consommation de poisson, de coquillages et crustacés, nombre d'amalgames dentaires).

En conclusion, les personnes résidant en France présentaient des concentrations capillaires de mercure relativement faibles, liées essentiellement à leur consommation de produits de la mer.

Les poissons ont des avantages nutritionnels, notamment en protégeant des maladies cardiovasculaires. C'est la raison pour laquelle le Programme national nutrition santé (PNNS) recommande actuellement la consommation de poissons au moins deux fois par semaine. Pour les femmes enceintes ou allaitantes et les jeunes enfants, il est recommandé cependant de limiter à une fois par semaine la consommation de poissons prédateurs et d'éviter à titre de précaution la consommation de certains poissons comme l'espadon, le marlin et le siki en raison de leur teneur élevée en méthylmercure.

## Valeurs de référence

### Enfants

Quatre-vingt-quinze pour cent des enfants de 3 à 17 ans de la population d'étude avaient des concentrations capillaires de mercure inférieures à 1,2 µg/g de cheveux [1,0-1,4], avec des niveaux qui n'étaient pas statistiquement différents selon l'âge, mais plus élevés chez les filles. En fait, les 95<sup>e</sup> percentiles des concentrations de mercure capillaire des garçons et des filles étaient très semblables : garçons : 1,20 [0,95-1,45] et filles : 1,20 [1,10-1,30]. Par ailleurs la consommation de produits de la mer influençait fortement les concentrations mesurées.

La valeur de référence chez les **enfants** pour le mercure capillaire est proposée à **1,5 µg/g de cheveux**. Elle est inférieure à la concentration capillaire de mercure de 2,5-3 µg/g correspondant à la valeur limite des apports alimentaires fixée par l'AESA (EFSA en anglais), l'Agence européenne de sécurité alimentaire, pour une consommation de méthylmercure et de mercure total égales respectivement à 0,23 et 0,36 µg/kg de poids corporel et par jour.

### Adultes

Chez les adultes, les dosages ont été réalisés à partir d'un sous-échantillon de taille relativement restreinte. Ainsi, la valeur de référence doit être considérée comme provisoire et à confirmer sur un échantillon de population plus important.

La concentration capillaire de mercure était plus élevée chez les femmes et augmentait avec l'âge, chez les hommes et les femmes, en particulier chez les hommes et au-delà de 50-60 ans. Chez les femmes, les 95<sup>e</sup> percentiles dans les différentes classes d'âge étaient les suivants : 18-39 ans : 1,53 [0,64-2,43], 40-59 ans : 1,65 [1,28-2,01], 60 ans et plus : 1,74 [0,69-2,79]. Chez les hommes, les 95<sup>e</sup> percentiles dans les différentes classes d'âge étaient les suivants : 18-39 ans : 1,49 [0,96-2,01], 40-59 ans : 1,75 [0,68-2,81], 60 ans et plus : 3,15 [2,96-3,34].

Elle était, par ailleurs, influencée par la consommation de produits de la mer.

La valeur de référence pour le mercure capillaire proposée chez les **adultes** est de **2,5 µg/g de cheveux pour les personnes de 18 à 60 ans** ; elle s'applique aux **femmes en âge de procréer (18 à 45 ans)**. Elle est voisine de la valeur limite de 2,5-3 µg/g de cheveux correspondant aux apports alimentaires maximum de 0,23 µg/kg de poids corporel et par jour fixés par l'AESA pour les femmes enceintes.

Pour les **adultes de 60 ans et plus**, la valeur de référence pour le mercure capillaire est proposée à **3,5 µg/g de cheveux**. Cette valeur est inférieure à la concentration capillaire de mercure d'environ 5 µg/g de cheveux correspondant aux apports alimentaires maximum fixés par l'AESA, pour une consommation de mercure de 0,46 µg/kg de poids corporel et par jour.

## BIBLIOGRAPHIE

Agaki H, Kinjo Y, Branches F, Malm O, Harada M, Pfeiffer WC, Kato H. Methylmercury pollution in Tapajos river basin, Amazon. Environ Sci 1994;3:25-32.

Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). Avis 2006-SA-003 relatif à la consommation de poissons prédateurs pélagiques, en particulier l'espadon, vis à vis du risque relatif au méthylmercure. Disponible sur : [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr)

Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Le mercure des amalgames dentaires: actualisation des connaissances, mise en place d'un réseau d'évaluation pluridisciplinaire, recommandations. Paris: Afssaps; octobre 2005. 103 p. Disponible à partir de l'URL : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Airey D. Mercury in Human Hair Due to Environment and Diet: A Review. Environ Health Persp 1983;52:303-16.

- Barbosa AC, Jardim W, Dórea JG, Fosberg B, Souza J. Hair mercury speciation as a function of gender, age, and body mass index in inhabitants of the Negro River, Amazon, Brazil. *Arch Environ Contam Toxicol* 2001;40:439-44.
- Basag (Bulletin d'alerte et de surveillance Antilles-Guyane). Le mercure en Guyane : risques sanitaires et enjeux de santé publique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007. 16 p. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr>
- Batista J, Schuhmacher M, Domingo JL, Corbella J. Mercury in hair for a child population from Tarragona Province, Spain. *Sci total environ* 1996;193(2):143-8.
- Berglund M, Lind B, Björnberg KA, Palm B, Einarsson O, Vahter M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ. Health: A Global Access Science Source* 2005;4:20. Available on: <http://www.ehjournal.net/content/4/1/20>
- Bjornberg KA, Vahter M, Petersson-Graw, K, Glynn A, Cnattingius S, Darnerud PO, Atuma S, Aune M, Becker W, Berglund M. Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption. *Environ Health Perspect* 2003;111(4):637-41.
- Bjornberg KA, Vahter M, Grawe KP, Berglund M: Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption. *Sci Total Environ* 2005;341:45-52.
- Boischo AA, Cernichiari E. Longitudinal hair mercury concentration in riverside mothers along the Upper Madeira river (Brazil). *Environ Res* 1998;77(2):79-83.
- Boudan V, Chaud P, Quenel P, Bateau A, Cardoso T, Champenois B. Étude de l'imprégnation par le mercure de la population de Sinnamary. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2004. 48 p. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr>
- Cardoso T, Bateau A, Chaud P, Ardillon V, Boyer S, Flamand C, Godard E, Fréry N, Quénel P. Le mercure en Guyane française : synthèse des études d'imprégnation et d'impact sanitaires menées de 1994 à 2005. *Bull Épidémiol Hebd* 13 / 13 avril 2010:118-20.
- Carmouze JP, Lucotte M, Boudou A. Le mercure en Amazonie : rôle de l'homme et de l'environnement, risques sanitaires. Expertise collégiale. Paris: IRD (Institut de recherche pour le développement); 2001. 502 p.
- Castañó A, Navarro C, Cañas A. A biomonitoring study of mercury in hair and urine of 268 adults living in Madrid (Spain). Instituto de Salud Carlos III; 2008 (poster).
- Cernichiari E, Brewer R, Myers GJ, Marsh DO, Lapham LW, Cox C, Shamlaye CF, Berlin M, Davidson PW, Clarkson TW. Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology* 1995;16(4):705-10.
- Cernichiari E, Toribara TY, Liang L, Marsh DO, Berlin MW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Choisy O, Davidson P. The biological monitoring of mercury in the Seychelles study. *Neurotoxicology* 1995;16 (4):613-28.
- Cordier S, Grasmick C, Paquier-Passelaigue M, Mandereau L, Weber JP, Jouan M. Mercury exposure in French Guiana: levels and determinants. *Arch Environ Health* 1998;53:299-303.
- Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Segur S, Josse D, White R, Amile-Tison C. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ Res* 2002;89:1-11.
- Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 2006;28(3):363-75.
- Drasch G, Wanghofer E, Roeder G. Are blood, urine, hair and muscle valid biomonitors for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? *Trace Elem Electrolytes* 1997;14:116-23.
- Dunn JE, Trachtenberg FL, Barregard L, Bellinger D, McKinlay S. Scalp hair and urine mercury content of children in the Northeast United States: The New England Children's Amalgam Trial. *Environmental Research* 2008;107:79-88. doi:10.1016/j.envres.2007.08.015
- EPA (Environmental Protection Agency). Mercury study report to congress. Volume I: executive summary. Office of air quality planning and standards and office of research and development. United-States:EPA-452/R-97-003;1997.
- EC (European Commission). Questions & Answers on the EU Mercury Strategy. MEMO/08/808, Brussels; December 2008. Available on: <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/mercury/index.htm>  
[http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/scoop\\_3-2-11\\_heavy\\_metals\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/contaminants/scoop_3-2-11_heavy_metals_report_en.pdf)



- EC (European Commission). Health effects and risk assessment. In: Working Group on Mercury, Ambient Air Pollution by Mercury (Hg), Position Paper on Mercury. Air Quality, Daughter Directives; 2002. Chapter 6.
- Evens CC, Martin MD, Woods JS, Soares HL, Bernard M, Leitaio J, Simmonds PL, Liang L, DeRouen T.. Examination of dietary methylmercury exposure in the Casa Pia Study of the health effects of dental amalgams in children. *J Toxicol Environ Health A* 2001;64(7):521-30.
- Fréry N, Maillot E, Deheeger M, Boudou A, Maury-Brachet R. Exposition au mercure de la population amérindienne Wayana de Guyane. Enquête alimentaire. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 1999. 83 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- Fréry N, Maury-Brachet R, Maillot E, Deheeger M, de Mérona B, Boudou A. Gold-Mining Activities and Mercury Contamination of Native Amerindian Communities in French Guiana: Key Role of Fish in Dietary Uptake. *Environ Health Persp* 2001;109(5):449-56.
- Grandjean P, Budtz-Jorgensen E Total Imprecision of Exposure Biomarkers: Implications for Calculating Exposure Limits. *Am J Ind Med* 2007;50:712-9.
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R, Jorgensen PJ..Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:417-28.
- Grandjean P, Weihe P, Jorgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Videro T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium, and lead. *Arch Environ Health* 1992;47(3):185-95.
- Hightower JM, Moore D. Mercury levels in high-end consumers of fish. *Environ Health Perspect* 2003;111(4):604-8.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). Methylmercury (Environmental Health Criteria 101). Geneva: World Health Organization; 1990.
- JECFA (Joint Fao/Who Expert Committee On Food Additives). Sixty-Seventh Meeting. Summary and conclusions. Rome, 20-29 June 2006; 11 p. Available on: <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/summary67.pdf>
- Johnsson C, Schutz A, Sallsten G. Impact of consumption of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine, and alveolar air. *J Toxicol Environ Health* 2005;A68(2):129-40.
- Johnsson C, Sallsten G, Schutz A, Sjörs A, Baregaard L. Hair mercury levels versus freshwater fish consumption in household members of Swedish english societies. *Environ Res* 2004;96:257-63.
- Kazantzis G. Mercury exposure and early effects: an overview. *Med Lav* 2002;93(3):139-47.
- Kommission Human-Biomonitoring. Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human- Biomonitoring-(HBM)-Werte. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 1999;42:522-32.
- Lebel J, Mergler D, Lucotte M, Amorim M, Dolbec J, Miranda D, Arantès G, Rheault I, Pichet P. Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology* 1996;16(4).
- Lindberg A, Bjornberg KA, Vahter M, Berglund M. Exposure to methylmercury in non-fisheating people in Sweden. *Environ Res* 2004;96(1):28-33.
- Morrisette J, Takser L, St-Amour G, Smargiassi A, Lafond J, Mergler D. Temporal variation of blood and hair mercury levels in pregnancy in relation to fish consumption history in a population living along the St. Lawrence River. *Environ Res* 2004;95(3):363-74.
- Mozaffarian, D., Rimm, E.B., Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *J Amer Med Soc* 2006;296(15):1885-99.
- Murata K, Weihe P, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen PJ, Grandjean P. Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 2004;144(2):177-83.
- McDowell MA, Dillon CF, Osterloch J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, Montes de Oca R, Schober SE, Sinks T, Jones RL, Mahaffey KR. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from Nhanes 1999-2000. *Environ Health Persp* 2004;112(11):1165-71.
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichari, Sloane-Reeves J, Wilding GE, J Kost J, Huang LS, Thomas W, Clarkson TW. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686-92.
- Nakagawa R. Concentration of mercury in hair of Japanese people. *Chemosphere* 1995;30:127-33.

- Nielsen JB, Andersen O, Grandjean P. Evaluation of mercury in hair, blood and muscle as biomarkers for methylmercury exposure in male and female mice. *Arch Toxicol* 1994;68:317-21.
- Pesch A, Wilhelm M, Rostek U, Schmitz N, Weishoff-Houben M, Ranft U, Idel H. Mercury concentrations in urine, scalp hair, and saliva in children from Germany. *J Expo Anal Environ Epide* 2002;12:252-8.
- PNUE/UNEP (Programme des Nations unies pour l'environnement). Évaluation mondiale du mercure. Genève: PNUE - Substances chimiques. 2002, version française, 2005. 292 p.
- Quénel P. InVS (Institut de veille sanitaire) – Cire Antilles-Guyane. Le mercure en Guyane : Résultats des études d'imprégnation de la population menées en juillet 2004 dans les communes de l'Oyapock. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2005. 4 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- Résultats des études d'imprégnation de la population menées en juillet 2004 dans les communes du Maroni. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2005. 4 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- Rice DC. The US EPA reference dose for methyl mercury: sources of uncertainty. *Environ Res* 2004;95:406-13.
- Rice DC, Schoeny R, Mahaffey K. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the US EPA. *Risk Anal* 2003;23(1):107-15.
- Schetagne R, Plante M, Babo S. Fiche synthèse 3 - Le mercure et la consommation de poissons. Hydro-Québec; octobre 2006. p. 24.
- Trepka MJ, Heinrich J, Krause C, Schulz C, Wjst M, Popescu M, Wichmann HE. Factors affecting internal mercury burdens among eastern German children. *Arch Environ Health* 1997;52(2):134-8.
- Usen (Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle). Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007. 74 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>
- Weihe P, Grandjean P, Jørgensen PJ. Application of Hair-Mercury Analysis to Determine the Impact of a Seafood Advisory. *Environ Res: Revision* 2003. Available on: [http://www.chef-project.dk/PDF/ENRS295\\_Weihe.pdf](http://www.chef-project.dk/PDF/ENRS295_Weihe.pdf)
- Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. Current hair mercury levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku J Exp Med* 2003;199:161-9.

# Nickel (Ni)

**CAS N° 7440-02-0 ; masse atomique : 58,96**

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

Le nickel est un élément abondant dans la nature. Il peut se présenter sous la forme d'un métal blanc-bleuâtre, brillant, malléable et ductile ou sous la forme d'une poudre grise. C'est un bon conducteur électrique et thermique, doué de propriétés magnétiques. À température ordinaire, il n'est pratiquement pas attaqué par l'oxygène.

Le nickel peut être combiné avec d'autres métaux, tels que le fer (par exemple pour former des aciers inoxydables), l'aluminium, le cuivre, le chrome, le cobalt, le molybdène et le zinc, pour former des alliages et améliorer les propriétés mécaniques et la résistance à la corrosion et à la chaleur. Les applications de ces alliages sont très diverses : ustensiles de cuisine, pièces de monnaie, boutons, mécanique automobile, aviation, agroalimentaire, plomberie, équipements ménagers, prothèses dentaires et chirurgicales, etc. Il sert de revêtement de protection pour les surfaces métalliques (nickelage électrolytique ou par immersion) et est employé pour la fabrication de noyaux magnétiques (aimants). L'hydroxyde est utilisé pour la fabrication de batteries (Cd/Ni). Les dérivés inorganiques du nickel sont employés comme catalyseurs, pigments (émaux, céramiques), etc. Beaucoup de composés de nickel se dissolvent assez facilement dans l'eau. Les ciments contiennent souvent des traces de nickel.

Dans l'Union européenne et en France depuis juillet 2000, il est interdit de mettre sur le marché ou d'importer des produits métalliques contenant du nickel destinés à entrer au contact avec la peau, (tels que boucles d'oreilles, colliers, bracelets, bagues, boîtiers et fermoirs de montre, boutons à rivets, boucles, rivets, fermetures à glissière), si la libération de nickel au contact avec la peau est supérieure à  $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  par semaine. Lorsque ces produits contenant du nickel et en contact avec la peau sont recouverts d'un revêtement protecteur, il faut que la libération de nickel reste inférieure à cette limite de  $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  par semaine pendant au moins deux ans. Pour les articles de piercing, il existe la même obligation avec une valeur limite de migration plus basse :  $0,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  par semaine.

La concentration de nickel dans les sols est très variable : elle dépend du fond géologique et surtout de la pollution. Elle peut varier de moins d'1 mg/kg de poids sec à plus de 10 000 mg/kg (voire plus de 50 000 mg/kg). Le nickel est un élément essentiel pour les végétaux supérieurs, mais l'excès de nickel peut induire une toxicité. Certaines espèces végétales sont connues pour accumuler fortement le nickel et sont utilisées en phytoremédiation de sols pollués.

La concentration atmosphérique est généralement inférieure à  $10 \text{ ng}/\text{m}^3$  ; elle peut dépasser  $100 \text{ ng}/\text{m}^3$ , en zone urbaine. Le tabac peut contenir des concentrations assez élevées de nickel (2-5 mg/kg), mais la plus grande partie en est retrouvée dans les cendres et la fumée en apporte habituellement moins de  $0,5 \mu\text{g}$  par cigarette.

Dans les eaux souterraines et de surface et dans l'eau destinée à la consommation humaine, sa concentration est généralement comprise entre 1 et  $10 \mu\text{g}/\text{L}$ . En France, la valeur limite pour le nickel dans l'eau destinée à la consommation humaine est de  $20 \mu\text{g}/\text{L}$ .

Le nickel est présent partout dans notre environnement ; sa présence dans de très nombreux objets de la vie courante le rend très difficile à éviter pour les personnes allergiques.

Dans la population générale, le nickel pénètre dans l'organisme essentiellement par l'alimentation. Les aliments les plus riches en nickel sont les végétaux (légumes et céréales), et en particulier le cacao et le chocolat, le soja, les légumes secs, les noix et les céréales ; les ustensiles de cuisine et la robinetterie participent aussi à l'apport par voie orale, qui de leur fait, peut atteindre  $1 \text{ mg}/\text{j}$ .

Dans l'étude EAT de l'Afssa et de l'Inra, l'apport moyen journalier par l'alimentation estimé pour la population française est de  $94 \mu\text{g}$  chez les adultes de 15 ans et plus et de  $92 \mu\text{g}$  pour les enfants de 3 à 14 ans.

On retrouve également du nickel dans divers implants métalliques et dans le tabac. La dose journalière tolérable (DJT) recommandée par l'OMS est de  $22 \mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel/j et de  $12 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.c./j chez les personnes sensibilisées (eczéma). Diverses valeurs toxicologiques de référence pour les apports par voie orale sont proposées par des organismes publics :  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.c./j pour l'Institut national néerlandais de santé publique et de l'environnement (RIVM) et Santé Canada et  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  p.c./j pour l'EPA.

Les plus fortes expositions professionnelles sont dans les secteurs de l'affinage et de la métallurgie du nickel, sur les chaînes de nickelage électrolytique, chez les soudeurs sur acier inoxydable ou sur d'autres alliages au nickel. En milieu de travail, les VME du nickel élémentaire et des dérivés inorganiques, à l'exception du sulfate, sont de 1 mg/m<sup>3</sup> ; celle du sulfate est de 0,1 mg/m<sup>3</sup>.

## Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Le nickel et ses oxydes sont faiblement absorbés quelle que soit la voie d'administration.

L'absorption digestive des dérivés inorganiques du nickel est faible. Le pourcentage de nickel absorbé varie considérablement selon qu'il est administré dans l'eau de boisson ou dans la nourriture. La biodisponibilité du nickel varie également selon le type d'alimentation. Pour les dérivés hydrosolubles, les mieux absorbés, elle est d'environ 25 % ; elle est, habituellement, inférieure à 5 % ; elle est augmentée en cas de carence martiale ; elle est diminuée en cas de présence d'aliments dans l'estomac, au moment de l'ingestion ; la plus forte concentration plasmatique est mesurée après 1 h 30 à 3 h après l'exposition alimentaire.

L'absorption respiratoire dépend de la granulométrie des aérosols inhalés (seules les particules de diamètre inférieur à 5 µm parviennent jusqu'aux alvéoles) et de l'hydrosolubilité du composé ; pour les composés hydrosolubles, jusqu'à 60 % des poussières alvéolaires peuvent être absorbées. La pénétration percutanée est très faible.

Dans le sang, le nickel est principalement plasmatique ; il y est lié à des protéines. Il est distribué dans tout l'organisme. Les concentrations les plus élevées sont mesurées au niveau des reins et du foie (ainsi que dans le parenchyme pulmonaire, en cas d'inhalation). Il passe la barrière placentaire.

L'excrétion du nickel est rénale et assez rapide. En cas d'ingestion, la plus grande partie du nickel est éliminée par les fèces : cela traduit la faible absorption digestive. Ainsi, quatre jours après une exposition au nickel par l'eau de boisson (chlorure de nickel), un quart de la dose administrée est excrétée dans les urines et trois quarts dans les fèces ; après une ingestion dans des aliments solides, seulement 2 % sont excrétés par voie urinaire, le reste étant excrété dans les fèces.

Chez l'homme, la demi-vie plasmatique se situe entre 12 et 34 heures. La demi-vie urinaire chez les travailleurs exposés est comprise entre 17 et 39 heures, selon l'hydrosolubilité des composés (ce qui témoigne plus probablement d'un temps de rétention pulmonaire variable que d'une cinétique d'élimination différente). L'excrétion s'effectue un peu également dans la sueur.

### Effets sanitaires

Le rôle physiologique du nickel chez l'homme est mal connu. Il n'entre dans la composition d'aucun système enzymatique, mais il est possible qu'il participe à la modulation de certains d'entre eux et qu'il joue un rôle dans le métabolisme glucidique et dans le cycle du fer ; dans le tube digestif, il est probable qu'il utilise le même système de transport actif.

L'exposition répétée aux dérivés inorganiques du nickel produit une irritation des voies respiratoires (rhinite, ulcérations de la cloison nasale, anosmie, sinusite, bronchite chronique). Des rhinites et des asthmes allergiques ont également été rapportés chez des travailleurs exposés à des sels ou à des fumées de nickel ; ces cas d'allergie respiratoire sont beaucoup plus rares que les sensibilisations cutanées. Plusieurs cas de pneumoconiose sont publiés ; dans toutes les observations, l'imputabilité au nickel est incertaine du fait de co-expositions à d'autres nuisances, en particulier à d'autres métaux.

Certains sels de nickel sont irritants (chlorure, sulfate). Les dermatoses allergiques au nickel sont très fréquentes dans la population générale et chez les ouvriers exposés. Il s'agit généralement d'eczéma de contact (plus rarement d'urticaire). En Europe, on estime qu'environ 10 % des femmes et 1 à 2 % des hommes sont sensibilisés au nickel. Environ 10 % des eczémas des mains sont des eczémas au nickel. Chez les hommes, les eczémas au nickel sont habituellement professionnels ; chez les femmes, ce sont les contacts cutanés répétés avec des bijoux fantaisie, des boutons ou des parties métalliques d'accessoires vestimentaires qui sont les causes les plus fréquentes de sensibilisation. Chez les sujets sensibilisés, des doses très faibles (3 µg/cm<sup>2</sup>) sont suffisantes pour produire une poussée ; celles-ci peuvent également résulter de l'ingestion d'aliments contenant du nickel ou de la diffusion du métal à partir d'une prothèse.

Des atteintes rénales tubulaires ont été rapportées chez des travailleurs exposés au nickel, dont la concentration urinaire de nickel était supérieure à 100 µg/L. Chez l'animal, le rein est le principal organe cible après exposition au nickel par voie orale.

Chez l'homme, il n'existe pas de donnée permettant d'évaluer les effets sur la fertilité ou le développement foetal des composés du nickel. Les sels de nickel sont embryotoxiques et tératogènes chez la souris. Le sulfate, le carbonate, le dichlorure, le dinitrate et l'hydroxyde de nickel sont classés en catégorie 1B des agents pour le développement foetal.

Des cancers broncho-pulmonaires, des fosses nasales et des sinus ont été observés chez les travailleurs exposés au nickel, dans divers secteurs d'activité. Le Circ a classé les dérivés inorganiques du nickel dans le groupe 1 des substances certainement cancérigènes pour l'espèce humaine, le nickel métallique est dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes pour l'homme. Dans l'Union européenne, les carbonates, chlorures, hydroxydes, nitrates, oxydes, sulfates et sulfures de nickel sont classés en catégorie 1A des agents cancérigènes, le nickel élémentaire en catégorie 2.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES DE NICKEL

Les concentrations sanguines et urinaires de nickel sont les témoins de l'exposition récente. Dans la population générale, les concentrations plasmatiques et urinaires sont respectivement inférieures à 1 µg/L et 2 µg/g de créatinine [INRS 2009].

En milieu professionnel, la concentration du nickel dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail dépend de l'exposition de la journée et de la quantité accumulée dans l'organisme. Elle est bien corrélée à la concentration atmosphérique en cas d'exposition à des composés solubles par voie respiratoire ; cependant, les variations circadiennes sont importantes. Pour une exposition à 0,1 mg/m<sup>3</sup> de nickel soluble, les concentrations urinaires sont de l'ordre de 40 à 115 µg/l (en fonction des possibilités de contamination cutanée surajoutée). Il n'y a pas de valeur de référence française ; en Finlande, des concentrations limites de 76 et 18 µg/L sont proposées pour les sels solubles et peu solubles respectivement (prélèvements en fin de poste et en fin de semaine) ; en Suisse, les valeurs de référence sont de 40, 45 et 10 µg/L pour les sels solubles, le nickel élémentaire et les sels insolubles, respectivement.

La présence d'une quantité mesurable du nickel dans l'urine est un indicateur d'exposition au nickel, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de nickel plus élevés que ceux observés dans la population générale.

### Concentrations urinaires de nickel dans la population française

Les niveaux urinaires de nickel dans la population adulte de 18 à 74 ans sont présentés à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS. Le pourcentage des échantillons dans lesquels le nickel était quantifiable est de 97,9 %, avec des LOD et LOQ de nickel qui sont égales respectivement à 0,043 µg/L et 0,129 µg/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration urinaire moyenne de nickel était de 1,23 µg/g de créatinine (ou de 1,36 µg/L), avec une médiane égale à 1,30 µg/g de créatinine (1,50 µg/L) et le 95<sup>e</sup> percentile de 3,77 µg/g de créatinine (4,54 µg/L).

L'étude a montré que 1 % de la population avait une concentration urinaire de nickel supérieure à 6,22 µg/g de créatinine (ou 7,53 µg/L; P99). Un participant avait une valeur élevée égale à 78,40 µg/g cr. (50,96 µg/L). L'exclusion de cette valeur de l'analyse avait un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

I TABLEAU 44 I

### Distribution de la concentration urinaire de nickel ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>1,23</b>	[1,17-1,28]	0,57	0,88	1,30	1,93	2,85	<b>3,77</b>	[3,49-3,97]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>1,42</b>	[1,37-1,48]	0,690	1,045	1,495	2,161	3,193	4,259	[3,88-4,63]
Hommes	756	<b>1,05</b>	[0,98-1,13]	0,534	0,746	1,091	1,611	2,346	3,359	[2,89-3,83]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>1,19</b>	[1,14-1,25]	0,566	0,846	1,222	1,815	2,647	3,685	[3,37-3,99]
40 à 59	972	<b>1,26</b>	[1,18-1,35]	0,596	0,912	1,348	2,036	2,817	3,757	[3,25-4,27]
60 à 74	430	<b>1,22</b>	[1,10-1,35]	0,564	0,902	1,355	1,961	2,963	3,930	[3,20-4,66]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

I TABLEAU 45 I

### Distribution de la concentration urinaire de nickel ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>1,36</b>	[1,30-1,42]	0,55	0,91	1,50	2,33	3,52	4,54	[4,30-4,97]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>1,35</b>	[1,28-1,42]	0,539	0,888	1,470	2,359	3,579	4,678	[4,18-5,17]
Hommes	756	<b>1,38</b>	[1,27-1,49]	0,585	0,944	1,508	2,309	3,405	4,335	[3,90-4,77]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>1,67</b>	[1,58-1,77]	0,693	1,103	1,858	2,885	4,015	5,413	[5,15-5,68]
40 à 59	972	<b>1,32</b>	[1,22-1,42]	0,550	0,924	1,456	2,222	3,366	4,181	[3,83-4,54]
60 à 74	430	<b>0,92</b>	[0,81-1,05]	0,434	0,650	1,067	1,575	2,247	2,928	[2,17-3,69]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

## Comparaisons nationales et internationales

Les niveaux de nickel urinaire observés dans la population d'étude étaient assez faibles, et comparables à ceux rapportés dans d'autres pays industrialisés (tableau 46). Ils se situent généralement en dessous de  $2 \mu\text{g/g}$  de créatinine, valeur en dessous de laquelle se retrouve la population générale [INRS 2009].

Les concentrations mesurées dans cette étude étaient comparables à celles observées en **Espagne** dans une population adulte représentative de diverses villes d'Andalousie [Aguilera 2008]. Cependant, il importe de préciser que près de 50 % des concentrations mesurées dans l'étude espagnole étaient en dessous de la LOD (et alors considérées comme égales à la LOD/2) et donc que ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Dans une étude **japonaise** récente, la moyenne géométrique de la concentration urinaire de nickel était similaire à celle obtenue dans ENNS [Ohashi 2006]. Cette estimation avait été obtenue à partir d'un échantillon d'environ 1 000 femmes issues de l'ensemble du territoire national et non exposées professionnellement au nickel. La valeur maximale observée dans ENNS ( $51 \mu\text{g/L}$ ) était du même ordre que celle observée au Japon ( $57 \mu\text{g/l}$ ) par Ohashi *et al.* (2006) et en Norvège ( $62 \mu\text{g/l}$ ) par Smith-Silvertsen *et al.* (1998).

En 1994-1995, une étude a été conduite auprès de 2 233 adultes âgés de 18 à 69 ans résidant au nord du cercle arctique en **Norvège** (villes de Sor-Varanger et Tromsø) et en Russie (Apatity, Zapolyarny, Kirovsk) où une mine de nickel était en activité ; elle a montré dans les zones non exposées des niveaux de nickel semblables à ceux observés dans l'étude ENNS [Smith-Sivertsen 1998].

En 1995, dans le cadre du projet EURO-TERVIHT (Trace Element Reference Values in Human Tissues), les concentrations urinaires de nickel ont été mesurées dans un sous-échantillon de **Danois** âgés de 40 à 70 ans issu de l'étude MONICA sur les maladies cardiovasculaires. Le percentile 95 de la concentration de nickel dans l'urine était proche de celui d'ENNS. En revanche, la médiane était légèrement plus basse que celle d'ENNS [Kristiensen 1997].

**Au Canada**, la moyenne de la concentration urinaire de nickel observée dans l'étude ECMS réalisée en 2007-2009 dans la population canadienne [Santé Canada 2010] était similaire à celle d'ENNS. En revanche, celle de l'étude de l'Institut national de santé publique du Québec conduite en 2001 auprès de 318 personnes correspondait au double de celle observée dans ENNS, avec une moyenne estimée à 2,48 µg/L et un pourcentage de prélèvements avec un niveau détectable du nickel supérieur à 90 % (LOD=0,6 µg/L).

**En Italie**, Minoia *et al.* avaient observé, dans une étude réalisée il y a 20 ans en Lombardie, une concentration moyenne de nickel urinaire inférieure à 1 µg/L et donc inférieure à celle mesurée dans ENNS [Minoia 1990].

À titre indicatif, les données de nickel chez les enfants ont été présentées dans le cadre d'études italienne et allemande. À Rome, Alimonti a étudié les niveaux urinaires en chrome, nickel et vanadium de 131 enfants âgés de 6 à 10 ans. La concentration urinaire moyenne de nickel était environ deux à trois fois inférieure à celle des adultes de l'étude ENNS [Alimonti 2000], alors que dans l'étude récente GerESIV conduite en Allemagne chez des enfants de 3 à 14 ans [Becker 2008], elle était voisine de celle observée dans ENNS.

TABLEAU 46 I

### Comparaison des concentrations urinaires de nickel dans la population générale, en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne ou médiane	P95
<b>France</b> ENNS	2006-2007	18-74 ans	1 991	MG=1,23 µg/g cr. MG=1,36 µg/L	3,77 µg/g 4,54 µg/L
<b>Espagne</b> [Aguilera 2008]	2003-2004	18-69 ans	861	Med=1,40 µg/g cr. Med=1,40 µg/L	7,59 7,52
<b>Japon</b> [Ohashi, 2006]	2000-2005	Femmes 20-81 ans	1 000	MG=1,8 µg/g cr.	
<b>Canada</b> [INSPQ 2004] [Santé Canada 2010]	2001 2007-2009	18-65 ans 20-79 ans	318 3 465	MG=2,48 µg/L MG ~ 1,3 µg/g cr.	 ~ 4,5 µg/g
<b>Norvège-Russie</b> [Smith-Sivertsen 1998]	1994-1995	18-69 ans	902 302 220	Med=0,6 µg/L (Sor-Varanger, N) Med=1,2 µg/L (Tromsø, Norv) Med=1,9 µg/L (Apatity, Russie)	
<b>Danemark</b> [Kristiensen 1997]	1993	40-70 ans (EURO-TERVIHT)	118	Med=0,88 µg/L	3,07 µg/L
<b>UK</b> [White 1998]	1998	16-70 ans trois régions	201	Ma=0,84 µg/L <0,3-59 µg/L	
<b>Italie</b> [Minoia 1990] [Alimonti 2000]	1989	Adultes (m ~ 41 ans)  Enfants 6-10 ans	878  131	Ma=0,9 ± 0,11 µg/L Réf : 0,06-1,74 µg/L  MG=0,39 µg/g cr.	
<b>Allemagne</b> [Becker 2008]	2003-2006	3-14 ans GerES IV	1 567	MG=1,26 µg/L	4,50

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; Ma : moyenne arithmétique.

## Facteurs associés aux niveaux urinaires de nickel

Les deux facteurs identifiés comme influençant le plus les concentrations urinaires de nickel dans la population d'étude étaient le sexe de l'individu ( $p < 0,001$ ) et la corpulence ( $p < 0,001$ ), qui expliquaient 2,6 % de la variabilité du nickel urinaire dans le modèle. Ce dernier incluait divers facteurs physiologiques (âge, sexe, corpulence), géographique (région), socioéconomiques (finances du foyer), alimentaires (consommation de fruits et légumes) et la créatinine urinaire.

L'âge n'a pas été retrouvé associé aux concentrations urinaires de nickel. En Norvège, une étude épidémiologique réalisée auprès de 902 personnes avait montré que les niveaux urinaires de nickel avaient tendance à diminuer avec l'âge [Smith-Sivertsen 1998].

En revanche, les niveaux de nickel urinaire ajustés sur l'ensemble des facteurs inclus dans le modèle final étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes ( $M_{\text{Femmes}} = 1,46 [1,40-1,52] \mu\text{g/g cr.}$  vs  $M_{\text{Hommes}} = 1,08 [0,99-1,17] \mu\text{g/g cr.}$ ,  $p < 0,001$ ). Cette relation avec le sexe a également été rapportée dans l'étude espagnole d'Aguilera réalisée dans plusieurs villes d'Andalousie avec des niveaux très semblables ( $M_{\text{Femmes}} = 1,48$  et  $M_{\text{Hommes}} = 1,10 \mu\text{g/g cr.}$ ; Aguilera 2008). Au Danemark, en 1997, Kristiansen qui avait étudié l'influence de divers facteurs (sexe, habitudes de vie) auprès d'environ 200 adultes, n'avait pas observé de différence entre les hommes et les femmes [Kristiansen 1997].

Nous n'avons pas constaté de relation avec le tabagisme. Certains auteurs ont signalé une concentration urinaire de nickel plus élevée chez les fumeurs non exposés professionnellement au nickel par rapport aux non-fumeurs [Lauwerys 2007]; d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette relation, mais l'influence simultanée de divers facteurs n'a pas toujours été prise en compte [Smith-Sivertsen 1998].

Dans l'étude ENNS, la concentration urinaire de nickel augmentait avec la consommation de fruits et légumes. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les légumes ainsi que les céréales figurent parmi les aliments les plus riches en nickel. Dans une étude réalisée en Espagne auprès de la population générale, une augmentation des concentrations urinaires de nickel a été observée avec la consommation de fruits de mer, mais non avec la consommation de fruits et légumes [Aguilera 2008]. Par ailleurs, Kristiansen *et al.* ont observé des concentrations urinaires de nickel plus élevées chez les personnes qui consommaient fréquemment du porridge et des flocons d'avoine [Kristiansen 1997].

## Valeur de référence

Quatre-vingt-quinze pour cent des individus de la population d'étude avaient des concentrations urinaires de nickel inférieures à  $3,77 \mu\text{g/g}$  de créatinine [ $3,49-3,97$ ], après élimination de la valeur extrême égale à  $78,40 \mu\text{g/g}$ .

Par ailleurs, la nickelurie n'était pas influencée par l'âge, mais elle était plus élevée chez les femmes que chez les hommes : femmes :  $4,26 \mu\text{g/g cr.}$  [ $3,88-4,63$ ], hommes :  $3,36 \mu\text{g/g cr.}$  [ $2,89-3,83$ ].

Finalement, plutôt que de proposer deux seuils, chez les hommes et les femmes, qui seraient peu différents l'un de l'autre (4 et  $4,5 \mu\text{g/g}$ ), une seule valeur de référence est proposée pour le nickel urinaire ; elle est de  **$4 \mu\text{g/g}$**  de créatinine pour la population **adulte de 18 à 74 ans**.

## BIBLIOGRAPHIE

Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernández AF, Godoy P, Pla A, Ramos JL; DASAHU group. Biomonitoring of urinary metals in a population living in the vicinity of industrial sources: a comparison with the general population of Andalusia, Spain. *Sci Total Environ* 2008;407:669-78. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.08.041

Alimonti A, Petrucci P, Krachler M, Boccaa B, Carolia S. Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the urban area of Rome. *J Environ Monit* 2000;2:351-4.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). ToxFAQs for Nickel; August 2005. Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts15.html>

Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schultz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M. German Environmental survey for children 2003/2006 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in Germany. Berlin: UBA; rapport 2008. 85 p.

Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 1997;204:147-60.



INRS (Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). Biotox. Nickel et composés; septembre 2009. France. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/htm/nickel\\_urinaire.html](http://www.inrs.fr/htm/nickel_urinaire.html)

IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental Health Criteria 234. Elemental speciation in human health risk assessment. Geneva: WHO; 2006. 238 p.  
Available on: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc101.htm>

INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Québec: INSPQ; 2003. 95 p. et annexes.

Lauwerys RR, Hoet P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. Nickel. 3<sup>rd</sup> ed. Boca Raton: Lewis Publishers, CRC Press LLC 2001;158-64. 638 p.

Lauwerys RR, Haufroid V, Hoet P, Lison D. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 5<sup>e</sup> ed. Masson ; 2007. 1235 p.

Leblanc JC, Volatier JL, Verger P, Guérin T. Étude de l'alimentation totale française. Mycotoxines, minéraux et éléments traces. Maisons-Alfort: Afssa-INRA; 2004. 68 p.

Ohashi F, Fukui Y, Takada S, Moriguchi J, Ezaki T, Ikeda M. Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:117-26.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 2010. 300 p.

Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E, Bykov V, Thomassen Y, Norseth T. Urinary nickel excretion in populations living in the proximity of two Russian nickel refineries. A Norwegian-Russian population-based study. *Environ Health Perspect* 1998;106:503-11.

Todorovska N, Karadjova I, Stafilov T. ETAAS determination of nickel in serum and urine. *Anal Bioanal Chem* 2002;373:310-3. doi 10.1007/s00216-002-1328-5

White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. a study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ* 1998;216:253-70.

# Plomb (Pb)

CAS N° 7439-92-1 ; masse atomique : 207,2

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

Le plomb élémentaire se trouve naturellement dans les sols et les roches. Sous forme de métal, il est malléable, dense, couleur bleu-gris. Il peut être combiné pour former des molécules inorganiques et organiques. En raison de son utilisation depuis des siècles, le plomb est aujourd'hui un toxique industriel courant et un polluant de l'environnement. Les métallurgies du plomb et du zinc (minerais de plomb et de zinc sont généralement associés) sont des sources d'exposition. Par ailleurs, le plomb a une grande variété d'applications industrielles : dans la fabrication de batteries, de soudures (alliages Pb/Sn), la production et l'utilisation d'alliages métalliques (dont certains types de laiton, bronze et acier), de matières plastiques (comme pigment ou stabilisant), de verre (surtout le cristal), de munitions (dont plombs de chasse), d'émaux (céramique, médailles), d'anciens caractères d'imprimerie (typographie, linotypie) et d'isolants contre le bruit, les vibrations et les rayonnements ionisants. On le retrouve également dans des pigments, des vernis, des mastics ou des peintures (comme le minium) dont l'utilisation n'a pas cessé de diminuer au cours des dernières décennies. Dans le passé (jusqu'au milieu du 20<sup>e</sup> siècle), des dérivés du plomb (en particulier la céruse, carbonate basique de plomb) ont été très largement employés pour la peinture intérieure des logements. Le métal a été utilisé dans la plomberie pendant des siècles. Par ailleurs, des dérivés inorganiques du plomb (en particulier le sulfure) sont parfois utilisés dans certains cosmétiques traditionnels (Khôl, surma). Des pharmacopées traditionnelles continuent d'employer le plomb, généralement à l'insu des utilisateurs.

Des petites quantités de plomb peuvent aussi être émises par la combustion de combustibles fossiles. L'usage de dérivés organiques du plomb dans les carburants automobiles comme antidétonants est aujourd'hui interdit (depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000 dans l'Union européenne). Les émissions de plomb émanant du transport automobile ont pratiquement disparu, et il y a eu des réductions importantes des émissions industrielles.

En France, les concentrations atmosphériques de plomb en zone urbaine sont aujourd'hui généralement inférieures à 0,2 µg/m<sup>3</sup>. La valeur limite pour la concentration du plomb dans l'air extérieur est de 0,5 µg/m<sup>3</sup>, en moyenne annuelle.

Depuis les années 1970, des mesures ont été prises en Europe pour réglementer les niveaux de plomb dans l'essence, la peinture, les boîtes de conserve et les canalisations et ces mesures ont eu un impact important sur la réduction de l'exposition. Pour les enfants, les sources majeures d'exposition sont la peinture au plomb, la poussière et la contamination du sol. Chez les adultes, les expositions principales ont tendance à être limitées à certaines sources professionnelles et de loisirs. Hormis le cas d'expositions professionnelles (essentiellement soudeurs, peintres), l'ingestion est en pratique le principal mode d'entrée du plomb dans l'organisme. Pour la population générale, les principales sources d'exposition au plomb sont l'alimentation, l'eau de boisson et la poussière. Les situations qui favorisent une forte exposition au plomb, hormis les expositions professionnelles, sont de résider dans un habitat ancien (anciennes peintures au plomb et canalisations en plomb) et de pratiquer certains loisirs tels que le tir, la chasse, certains types d'artisanat (avec peintures, vernis, émaux, poterie, vitraux...).

Les aliments n'apportent habituellement qu'une faible quantité de plomb, à condition qu'ils ne proviennent pas de végétaux cultivés (ou d'animaux élevés) dans des zones contaminées, qu'ils n'aient pas été préparés dans des ustensiles contenant du plomb ou conservés dans des boîtes soudées au plomb (ce qui est aujourd'hui exceptionnel, pour les conserves industrielles). Les aliments acides (vinaigrettes, jus de fruit, etc.) conservés dans des récipients riches en plomb mobilisable (étains décoratifs, céramiques artisanales, cristaux) peuvent être responsables de l'ingestion de doses massives de plomb.

En France, dans le cadre de l'Étude de l'alimentation totale (EAT) de l'Afssa et de l'Inra [Leblanc 2004], l'apport moyen journalier estimé pour la population française est de 18 µg chez les adultes de 15 ans et plus et de 13 µg pour les enfants de 3 à 14 ans, les boissons, les légumes, les fruits, et les céréales contribuant le plus à cet apport ; ce résultat a été confirmé récemment dans le cadre d'une étude européenne, avec une contribution à l'exposition alimentaire totale des populations à hauteur de 5-11 % pour ces groupes d'aliments (le pain et les biscottes, les soupes, les légumes, les fruits, l'eau de boisson, les boissons non alcoolisées, les boissons alcoolisées et les sucres et dérivés) et moins de 5 % pour les autres vecteurs. Le vin contient plus de plomb que l'eau.

Les aliments les plus contaminés par le plomb sont les crustacés, les mollusques, les abats, mais aussi le pain, le sucre et ses dérivés. Dans l'alimentation des Français, le plomb est présent à un niveau moyen compris entre 0,05 et 0,1 mg/kg pour le groupe des abats et des mollusques et crustacés, les autres groupes présentent majoritairement des niveaux inférieurs à 0,04 mg/kg. La consommation de produits de la mer (poissons frais, crustacés et mollusques) représente 3 à 11 % de l'apport en plomb des Français *via* l'alimentation, mais chez les forts consommateurs, cette proportion peut augmenter de façon importante et conduire certains individus à dépasser la dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP).

La DHTP du plomb par voie orale a été fixée à 25 µg/kg de poids corporel par semaine par le Comité mixte FAO/OMS. En avril 2010, le groupe scientifique CONTAM de l'AESA/EFSA a indiqué qu'elle n'était plus appropriée, car le plomb a une action toxique sans effet de seuil pour divers effets sanitaires (dont la neurotoxicité au cours du développement de l'enfant et la néphrotoxicité chez l'adulte). Chez l'adulte, pour prévenir des effets cardiovasculaires et rénaux du plomb, les valeurs limites des apports alimentaires (benchmark doses, BMDL) étaient respectivement égales à 1,50 (1,2-4,2) µg/Kg de poids corporel et par jour et 0,63 (0,51-1,81) µg/Kg p.c./j. Chez l'enfant, elle était de 0,50 µg/Kg de poids corporel et par jour pour prévenir les effets neurotoxiques.

En France, dans la plupart des cas, la concentration du plomb dans l'eau distribuée est inférieure à 25 µg/L, qui est la limite de qualité de l'eau fixée jusqu'au 25 décembre 2013 ; elle peut cependant dépasser cette valeur en présence de plomb dans des adductions d'eau dont la ressource a certaines caractéristiques chimiques et qui ne font pas l'objet d'un traitement correctif adéquat (reminéralisation, neutralisation, traitement anticorrosion...); l'eau de boisson peut s'enrichir en plomb en transitant par un réseau d'adduction comportant des tuyaux ou des raccords en plomb, mais aussi des soudures à l'étain-plomb sur des tuyaux de cuivre, des robinets en laiton ou encore des polymères contenant du stéarate de plomb. L'utilisation du plomb est interdite à la pose depuis le décret du 5 avril 1995 pour les canalisations et l'arrêté du 10 juin 1998 pour les brasures. Des mesures appropriées doivent être prises pour réduire progressivement la concentration en plomb dans les eaux destinées à la consommation humaine au cours de la période nécessaire pour se conformer à la prochaine limite de qualité de 10 µg/L en 2013.

Les logements anciens (datant d'avant 1948) peuvent constituer une source d'exposition au plomb par la présence d'anciennes peintures qui peuvent enrichir en plomb les poussières domestiques par leur désagrégation ou lors de travaux. Malgré des interdictions progressives à partir de 1915, les peintures à la céruse (à base de plomb) ont été encore utilisées jusqu'en 1948. C'est pourquoi des précautions doivent être prises lors des travaux de rénovation des habitats anciens, car le décapage des peintures (notamment des huisseries) peut entraîner une contamination très forte de l'environnement et des occupants, en particulier des jeunes enfants ; ceux-ci ont un risque élevé d'intoxication, du fait d'une importante activité main-bouche. Le seuil réglementaire de concentration surfacique en plomb dans les revêtements muraux et les huisseries a été fixé à 1mg/cm<sup>2</sup> par l'arrêté du 12 juillet 1999. Tout propriétaire d'un logement construit avant 1948 est tenu d'annexer à tout bail, promesse ou acte de vente, un constat de risque d'exposition au plomb, document qui cartographie la concentration en plomb des peintures et précise leur état. La poussière peut également contenir du plomb du fait d'activité industrielle de voisinage, actuelle ou passée, et de la proximité de voies de circulation automobile (dispersion de plomb tétraéthyle sur les sols avant l'interdiction en 2000).

D'autres sources d'exposition au plomb sont la contamination par les vêtements de travail indûment rapportés au domicile par un proche exposé professionnellement, l'utilisation de cosmétiques (surma ou khôl) ou de certains remèdes traditionnels contenant du plomb, le tir, la fabrication de munitions et de soldats de plomb.

## Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Les vapeurs de plomb peuvent être absorbées au niveau respiratoire. L'absorption percutanée des dérivés inorganiques est très faible (<0,5 %). Les poussières sont absorbées par la voie respiratoire et principalement par la voie digestive. L'absorption digestive du plomb est faible chez l'adulte (5 à 10 %) et beaucoup plus importante chez le jeune enfant (40 à 50 %). Elle est augmentée par la vitamine D, le jeûne, les régimes riches en graisses ou carencés en calcium, en magnésium, zinc et surtout par la carence martiale (fer).

À l'état d'équilibre, le plomb sanguin ne représente que 1 à 2 % de la quantité présente dans l'organisme et 99 % du plomb sanguin sont intra-érythrocytaires (quand la plombémie est inférieure à 400 µg/L).

Le plomb est distribué initialement dans divers tissus mous (5 à 10 % de la dose interne), y compris le cerveau, les reins, la moelle osseuse et les gonades et plus lentement dans les os et les dents. Les tissus mous contiennent la plus grande partie du plomb biologiquement actif. Le passage hémato-méningé est faible. Plus de 90 % (75 % chez l'enfant) de la dose interne de plomb sont dans l'os, d'où il peut être libéré massivement en cas de déminéralisation (ostéoporose, tumeur osseuse, immobilisation prolongée).

Pendant la grossesse et l'allaitement, le plomb biologiquement actif et la plombémie augmentent. Le plomb franchit aisément la barrière placentaire ; à la naissance, les plombémies de la mère et de l'enfant sont peu différentes.

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (>75 %) et fécale (15-20 %) ; le reste est éliminé dans les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques. Il existe aussi une excrétion lactée : la concentration de plomb dans le lait est égale à 10-30 % de la plombémie.

À l'arrêt de l'exposition, la décroissance de la plombémie est polyphasique, liée à l'élimination progressive du sang, des tissus mous (avec une demi-vie d'un à deux mois) et du squelette (demi-vie d'élimination supérieure à 10 ans). En cas d'insuffisance rénale, cette demi-vie est très augmentée.

### Effets sanitaires

Le plomb perturbe de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques. Il interfère notamment avec des éléments essentiels comme le calcium, le zinc et le fer et inhibe certaines enzymes. Les principaux organes cibles sont le système nerveux central, les reins et la moelle osseuse mais il peut avoir également des effets sur la reproduction.

Ses effets sur le système nerveux central diffèrent selon l'importance de l'exposition. Les fortes contaminations provoquent des troubles de la conscience, des convulsions et divers syndromes neurologiques pouvant conduire au décès ou à des séquelles invalidantes. Des intoxications plus modérées sont à l'origine d'une détérioration intellectuelle, des troubles de l'humeur (irritabilité) et de la personnalité. Chez l'adulte, ces troubles sont visibles en général au-delà de 400 µg/L, notamment au niveau de l'organisation visuospatiale et de la mémoire verbale à court terme, de certains troubles du comportement et de l'altération de la dextérité manuelle.

Le jeune enfant dont le système nerveux n'est pas encore mature, y est particulièrement sensible, notamment *in utero*. Les données épidémiologiques les plus récentes montrent que ces effets neurologiques du plomb sont sans seuil. Même une faible exposition au plomb peut nuire au développement intellectuel, au comportement, à la croissance et à l'audition des nourrissons. Chez le jeune enfant, une élévation de 100 µg/L de la plombémie entraîne une diminution d'un à cinq points du QI (en moyenne de deux à trois points au-delà de 100 µg/L, quatre à cinq points entre 0 et 100 µg/L). L'intoxication par le plomb chez l'enfant, appelé saturnisme infantile, est une maladie à déclaration obligatoire.

La toxicité rénale associée à l'exposition chronique au plomb est double : une atteinte tubulaire est possible quand la plombémie dépasse 400 µg/L, elle guérit quand la plombémie diminue ; une plombémie supérieure à 500 µg/L pendant une longue période (plus de 10 ans) peut conduire à une atteinte glomérulaire et tubulo-interstitielle définitive persistant quand la plombémie diminue.

Plusieurs études ont montré que l'exposition au plomb augmentait la pression artérielle chez les adultes mais c'est un effet modéré.

Le plomb interfère avec la synthèse de l'hème, principalement en inhibant la déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD) (ce qui peut augmenter l'excrétion urinaire de l'acide delta-aminolévulinique) et la ferrochélatase (ce qui se traduit par une augmentation des concentrations érythrocytaires de la protoporphyrine et de la protoporphyrine-zinc (PPZ)). Cette inhibition de la synthèse de l'hème peut influencer la concentration sanguine d'hémoglobine et conduire à une anémie. L'inhibition de l'ALAD est observée pour des plombémies inférieures à 100 µg/L, mais l'excrétion urinaire de l'acide delta-aminolévulinique n'est décelable que lorsque la plombémie atteint 350-400 µg/L et le dépassement de la limite supérieure des valeurs normales correspond à une plombémie supérieure à 500-600 µg/L. L'élévation de la PPZ commence quand la plombémie atteint 200-250 µg/L. La concentration d'hémoglobine diminue quand cette dernière atteint 400 µg/L, mais on n'observe d'anémie (en l'absence d'une autre pathologie associée) que lorsque la plombémie est d'au moins 800 µg/L.

À faibles doses, les effets défavorables du plomb sur la reproduction font encore l'objet de recherches. Les effets sur le développement foetal sont principalement ceux qui résultent de la neurotoxicité du plomb *in utero* ; par ailleurs une augmentation des risques d'avortement spontanés, d'accouchement prématuré et/ou de petit poids de naissance sont rapportés dans plusieurs études, quand la plombémie chez la mère, dépasse 250 µg/L, mais d'autres études ne retrouvent pas cet excès de risque. Une altération de la qualité du sperme (diminution des spermatozoïdes et de leur motilité, augmentation des formes anormales) est rapportée dans de nombreuses études quand la plombémie atteint 350-400 µg/L, mais les conséquences pour la fertilité masculine sont mal évaluées.

Le plomb est cancérigène chez le rat et la souris : il a induit des tumeurs rénales et cérébrales. Il n'y a pas de preuve épidémiologique de sa cancérigénicité pour l'espèce humaine. À partir de ces données, le Circ a classé les dérivés inorganiques du plomb dans le groupe 2A des agents probablement cancérigènes pour l'homme, notamment pour les cancers cérébraux, de l'estomac et du rein.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX DE PLOMBÉMIE

La plombémie est le meilleur indicateur de l'exposition au plomb dans l'organisme en raison d'une diffusion régulière de plomb du compartiment osseux vers le sang. À l'état d'équilibre, c'est aussi un bon indicateur de la dose interne du métal ; elle la sous-estime à distance de toute exposition ou dans les semaines qui suivent un traitement chélateur ; elle la surestime dans les jours qui suivent une contamination aiguë. En pratique, la plombémie est l'indicateur de référence pour mettre en évidence une contamination par le plomb, déterminer l'urgence d'une intervention médicale ou apprécier l'efficacité de la prise en charge. Chez les individus qui n'ont pas d'exposition spécifique au plomb, la plombémie est inférieure à 100 µg/L.

La plombémie est utilisée en première intention pour le dépistage du saturnisme infantile car les autres indicateurs biologiques ne sont pas assez sensibles ou assez spécifiques pour être utiles. Le seuil de 100 µg/L est un seuil réglementaire pour le saturnisme infantile ; il permet également de prévenir l'exposition de la femme enceinte et en particulier du fœtus. Pour les enfants, les dernières recommandations des CDC sont conformes à celles de la réunion de consensus française, tenue en 2003. Les enfants qui doivent bénéficier d'un suivi de leur intoxication ou de leur exposition au plomb sont ceux dont la plombémie est élevée ( $\geq 100$  µg/L), ainsi que ceux dont la plombémie est inférieure à ce seuil, mais qui appartiennent à un groupe à risque élevé d'exposition au plomb. Tous les enfants dont la plombémie est au moins égale à 250 µg/L, doivent bénéficier d'une évaluation de leur intoxication en milieu spécialisé. D'autres examens complémentaires peuvent être utiles pour dépister et évaluer certains effets toxiques du plomb.

Comme celle des autres métaux, la mesure de la plombémie est techniquement délicate. Pour que le résultat obtenu soit interprétable, il est impératif que le prélèvement soit réalisé dans des conditions prévenant tout risque de contamination externe et que le dosage soit effectué par un laboratoire expérimenté et participant à des contrôles de qualité.

Tout médecin prescripteur d'une plombémie pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi d'une intoxication saturnine chez un enfant doit accompagner sa demande d'une fiche d'information standardisée (téléchargeable à l'adresse suivante : <http://www.invs.sante.fr>), dûment remplie. Un double de cette fiche est transmis au CAP régional par le laboratoire qui fait le dosage et avec les résultats de ce dernier. Par ailleurs, le saturnisme infantile est une maladie à déclaration obligatoire. Les praticiens et les médecins biologistes doivent déclarer tout nouveau cas d'enfant dont la plombémie est au moins égale à 100 µg/L, au médecin inspecteur de santé publique de l'Agence régionale de santé (ARS). Le traitement de l'intoxication saturnine associe une identification et quand elle est possible, une éradication des sources de plomb, des mesures hygiéno-diététiques et lorsque c'est nécessaire, une chélation.

En France, une surveillance médicale renforcée des travailleurs exposés au plomb doit être assurée si la concentration moyenne du plomb dans l'air (huit heures par jour et cinq jours par semaine) est supérieure à 50 µg/m<sup>3</sup> ou si la plombémie d'au moins l'un d'entre eux est supérieure à 200 µg/L quand il s'agit d'hommes, 100 µg/L quand il s'agit de femmes. Cette surveillance médicale est clinique et biologique. Biométriologiquement, elle utilise la plombémie et la PPZ.

La valeur limite de la plombémie pour les travailleurs exposés (au-delà de laquelle l'exposition doit être interrompue) est de 300 µg/L pour les femmes et de 400 µg/L pour les hommes.

Les niveaux chez les adultes dans l'étude américaine NHANES réalisée en population générale (1999-2000, 2001-2002, 2003-2004) sont généralement en-dessous de ces seuils observés chez les ouvriers (4 participants adultes de NHANES étaient au-dessus de 300 µg/L).

Les données de plombémie présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de plomb plus élevés que ceux observés dans la population générale.

Les valeurs d'HBM pour la plombémie établies par la commission allemande de biosurveillance chez les enfants et les femmes en âge de procréer (18-45 ans) ont été suspendues en 2010 suite aux recommandations de l'EFSA de tenir compte de l'apparition d'effets neurologiques sans seuil d'exposition.

### Niveaux de plombémie dans la population adulte française

Les résultats sont présentés pour la population adulte de 18 à 74 ans non professionnellement exposée au plomb (à partir de l'échantillon ENNS de 1949 individus). Les résultats incluant la population professionnellement exposée au plomb sont présentés uniquement dans la première ligne du tableau 47. Aucun dosage de plombémie ne se situait sous la LOD ; en revanche, 67 valeurs (3,3 %) étaient comprises entre la LOD (2 µg/L) et la LOQ (10 µg/L).

La moyenne géométrique des plombémies était de 25,7 µg/L [24,9-26,5], la médiane de 25 µg/L, et le 95<sup>e</sup> percentile était égal à 73 µg/L. Les résultats incluant les personnes exposées professionnellement étaient les mêmes pour tous les percentiles et peu différents pour les moyennes géométrique et arithmétique.

Parmi les trois classes d'âge, tous les paramètres de la distribution augmentaient avec l'âge ; la moyenne géométrique des plombémies était égale à 18,7 µg/L [17,8-19,6] dans la catégorie d'âge des plus jeunes (18-39 ans), à 30,0 µg/L [28,2-30,5] dans la catégorie d'âge intermédiaire (40-59 ans) et à 39,3 µg/L [37,7-41,1] dans le groupe le plus âgé (60-74 ans).

La moyenne géométrique des plombémies et tous les percentiles étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes ( $m_H=30,0$  µg/L [28,7-31,3],  $m_F=22,1$  µg/L [21,2 µg/L-23,0 µg/L] ; tableau 47).

### **Plombémies élevées**

Le niveau élevé de plombémie a été défini comme supérieur ou égal à 100 µg/L. En France, cette valeur a défini des actions pour lutter contre le saturnisme des enfants et l'exposition des femmes enceintes, d'où un intérêt particulier chez les femmes en âge de procréer.

Sur les 2 029 individus dosés (y compris les exposés professionnels par ailleurs exclus du reste de l'analyse), 40 avaient des plombémies supérieures à 100 µg/L, dont 34 entre 100 et 150 µg/L, 4 entre 151 et 200 µg/L et 3 au-dessus de 200 µg/L (224, 251 et 334 µg/L). Trente-six personnes ne présentaient pas d'exposition professionnelle évidente. C'était majoritairement des personnes de plus de 40 ans et des hommes.

La prévalence des plombémies élevées ( $\geq 100$  µg/L) dans la population résidant en France (non exposée professionnellement) était de 1,7 % [1,1 %-2,3 %]. Cette prévalence augmentait avec l'âge des participants (0,3 % pour les personnes de 18 à 39 ans, 1,6 % pour les personnes de 40 à 59 ans et 5,2 % pour les personnes de 60 à 74 ans) et était trois fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (2,7 % [1,5 %-3,8 %] et 0,8 % [0,6 %-1,0 %] respectivement).

Les participants avec des plombémies élevées ont été contactés par le toxicologue de l'étude pour identifier l'origine de leur exposition afin de la réduire ou la supprimer. Diverses sources d'exposition au plomb ont été identifiées. Parmi ces personnes, 17 ont eu des activités de loisirs exposant au plomb, en particulier le ponçage de vieilles peintures et 18 vivaient dans des maisons construites avant 1948, susceptibles d'avoir encore des anciennes peintures au plomb ou d'anciennes canalisations en plomb. Quatre d'entre elles ont été professionnellement exposées au plomb. Deux personnes avaient une ostéoporose pouvant expliquer les niveaux élevés observés. Aucune source d'exposition au plomb n'a été identifiée pour 7 individus.

I TABLEAU 47 I

**Distribution des plombémies ( $\mu\text{g/L}$ ) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles								
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95		
<b>Tous</b>	Exposés professionnels inclus	Oui	2 029	<b>25,9</b>	[25,1-26,7]	12	17	25	39	58	73	[68-77]
	Non	<b>1949</b>	<b>25,7</b>	<b>[24,9-26,5]</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>39</b>	<b>58</b>	<b>73</b>	[68-77]	
<b>Sexe</b>												
Femmes	1 245	<b>22,1</b>	[21,2-23,0]	10	15	23	33	48	58		[54-60]	
Hommes	704	<b>30,0</b>	[28,7-31,3]	12	19	29	48	66	85		[75-95]	
<b>Âge (ans)</b>												
18 à 39	579	<b>18,7</b>	[17,8-19,6]	10	12	19	26	38	48		[46-62]	
40 à 59	947	<b>29,3</b>	[28,2-30,5]	15	19	29	44	58	73		[69-85]	
60 à 74	423	<b>39,3</b>	[37,7-41,1]	21	27	39	56	77	102		[81-113]	
<b>Statut tabagique</b>												
Non-fumeurs	907	<b>23,7</b>	[22,7-24,7]	10	15	25	37	50	62		[59-68]	
Ex-fumeurs	545	<b>29,4</b>	[27,8-31,0]	15	19	29	46	63	81		[73-93]	
Fumeurs	497	<b>25,5</b>	[23,9-27,1]	12	17	25	39	60	75		[68-88]	
<b>Type d'eau bu principalement</b>												
Eau embouteillée	688	<b>24,1</b>	[22,9-25,4]	10	15	23	37	54	75		[62-82]	
Les deux (eau robinet et embouteillée)	668	<b>25,5</b>	[24,5-26,5]	12	17	25	39	55	64		[61-68]	
Eau du robinet	593	<b>27,8</b>	[26,1-29,6]	12	17	27	46	62	81		[73-93]	
<b>Activités de loisir liées au plomb</b>												
Pas d'activité de loisir	1 249	<b>23,6</b>	[22,7-24,5]	10	15	23	37	52	60		[58-65]	
Activité de loisir (sans rénovation)	253	<b>28,1</b>	[25,3-31,1]	12	17	28	44	73	83		[75-123]	
Rénovation d'un habitat ancien (seulement)	125	<b>30,2</b>	[26,8-33,9]	14	21	29	44	65	73		[66-141]	
Rénovation d'un habitat ancien et autre activité de loisir	322	<b>30,7</b>	[28,5-33,1]	12	20	29	48	62	84		[75-111]	
<b>Ancienneté du logement</b>												
Construit après 1948	1 347	<b>25,1</b>	[24,3-25,9]	12	17	25	39	54	70		[66-75]	
Construit avant 1948	490	<b>30,5</b>	[28,6-32,4]	12	19	30	50	62	91		[81-107]	
Ne sait pas	112	<b>18,5</b>	[17,2-19,8]	10	12	19	23	35	46		[39-62]	
<b>Consommation de coquillages et crustacés</b>												
Une fois par mois ou moins	512	<b>22,5</b>	[21,3-23,7]	10	15	21	33	52	62		[56-86]	
Une fois par semaine à plus d'une fois par semaine	1 204	<b>26,7</b>	[25,7-27,7]	12	17	27	41	60	73		[68-81]	
Deux fois par semaine ou plus	233	<b>28,9</b>	[26,5-31,4]	12	21	29	46	56	72		[62-85]	

*N* : effectif ; *MG* : moyenne géométrique ; *95 %CI GM* = 95 % intervalle de confiance pour la *MG*.

Les données présentées par sous-groupe ont été estimées chez les personnes non exposées professionnellement au plomb.

## Comparaisons nationales et internationales

Les niveaux de plombémie observés dans l'étude ENNS indiquaient une baisse de façon importante depuis une étude antérieure réalisée en **France en 1995** chez des hommes appelés du contingent âgés de 18 à 28 ans (âge moyen : 21,5 ans). Cette étude avait fourni les premières estimations de la distribution de la plombémie à un niveau national [Inserm-RNSP 1997]. La moyenne géométrique chez ces hommes jeunes était de 44,5  $\mu\text{g/L}$  et la prévalence des plombémies élevées ( $\geq 100 \mu\text{g/L}$ ) était de 5,5 %. En comparaison, dans la présente étude ENNS, la moyenne géométrique des hommes avec un âge moyen de 21,5 ans était de 17,8  $\mu\text{g/L}$  et la prévalence de plombémie élevée de 0,2 %.

Ainsi, en 10 ans, on a observé en France une baisse importante de la moyenne des plombémies (-60 %) et de la prévalence des plombémies élevées (-95 %) chez les hommes âgés en moyenne de 21,5 ans. Ces résultats indiquent un progrès important de la réduction de l'exposition au plomb de la population. L'exposition due à l'alimentation, à l'eau du robinet ou à l'essence est aujourd'hui inférieure à ce qu'elle était il y a 10 ans. La réduction des plombémies des personnes les plus âgées est probablement moins importante ; celles-ci sont encore influencées par des expositions passées en raison de la mobilisation du plomb stocké dans l'os.

Les distributions de plombémie rapportées dans des études réalisées en population générale en **Allemagne** en 1998 [Becker 2002] et en **République tchèque** en 2005 (NIPH 2006) étaient semblables à celle observée en France. La médiane dans ENNS (25 µg/L) était légèrement inférieure à celle la République tchèque en 2005 (33 µg/L) et de l'Allemagne (31 µg/L) et les 95<sup>e</sup> percentiles dans les trois pays étaient très voisins (73 µg/L en France, 71 µg/L en Allemagne et 72 µg/L dans la République tchèque). Néanmoins, les résultats récents en République tchèque indiquent une baisse des plombémies [NIPH 2010] et il est vraisemblable que cela soit aussi le cas en Allemagne depuis 1998.

En revanche, aux **États-Unis**, dans les diverses vagues de l'étude NHANES conduites en population générale de 1999 à 2004 [CDC 2009] et au Canada dans l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé [ECMS ; Wong 2008], les plombémies sont systématiquement inférieures à celles de l'étude ENNS et d'autres études européennes. C'est probablement dû au fait que le plomb a été interdit dans l'essence plus tôt aux États-Unis et au Canada qu'en Europe. Aux États-Unis, la vente d'essence sans plomb a commencé dans les années 1970 (de 1976 à 1990, la quantité de plomb utilisée dans l'essence a diminué de plus de 99,8 %), tandis qu'en France, elle a débuté seulement dans les années 1990. En 1996, le "Clean Air Act" a interdit la vente de carburant au plomb pour l'usage des véhicules aux États-Unis, tandis qu'en Europe, il a eu lieu seulement en 2000 (directive 98/70/CE).

Au **Canada**, les résultats provisoires de l'ECMS conduite en 2007-2008 fournissent des estimations nationales des plombémies au sein de la population (MG=15 µg/L chez les 20-79 ans), concentrations qui n'avaient pas été mesurées depuis 1978 et qui s'avèrent similaires à celles observées aux États-Unis et plus faibles qu'en France [Wong 2008]. Ils sont confirmés dans l'enquête ECMS finale conduite de 2007 à 2009 [Santé Canada 2010].

En **Italie**, en 2000, une enquête en population générale a été conduite par la société italienne des valeurs de référence auprès de 1 164 adultes [Apostoli 2002]. Les plombémies moyennes (hommes : 45,1 µg/L et femmes : 30,6 µg/L) étaient environ 1,5 fois plus élevées que celles observées chez les adultes français en 2006-2007. Il est néanmoins vraisemblable qu'elles aient diminué depuis 2000.

TABLEAU 48 I

### Comparaison des plombémies en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques	
				Moyenne géométrique ou médiane en µg/L	P95
<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans	1 949	MG=25,7 Med=25 (H : 29, F : 23) MG=30,0 (Hommes) MG=22,1 (Femmes)	73
<b>Allemagne</b> [Becker 2002]	1998	18-69 ans GerES III	4 646	MG=30,7 Med=31	71
<b>République tchèque</b> [NIPH 2006]	2005	>18 ans	278	Med=33 Med=35 (Hommes) Med=27 (Femmes)	72
[NIPH 2010]	2009	18-64 ans	246 159	Med=23,1 (Hommes) Med=14,1 (Femmes)	67,0 45,6
<b>États-Unis</b> [CDC 2009]	2003-2004 2001-2002 1999-2000	>20 ans NHANES	4 525 4 772 4 207	MG=15,2 ; Med=15 MG=15,6 ; Med=16 MG=17,5 ; Med=17	43 46 52
<b>Canada</b> [Wong 2008] [Santé Canada]	2007-2008 2007-2009	20-79 ans 20-70 ans (ECMS)	2 678 <sup>a</sup> 3 464	MG=15 ; Med=14,4 MG~ 16	~ 40
<b>Italie</b> [Apostoli 2002]	2000	18-64 ans M=38,1 ans	1 164 642 522	Ma=38,5 Ma=45,1 (Hommes) Ma=30,6 (Femmes)	86 100 60

MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; Ma : moyenne arithmétique ; H : hommes, F : femmes.

<sup>a</sup> 2678 personnes de 6 à 79 ans (effectif des adultes non précisé).



## Facteurs associés à la plombémie

Le tableau 49 présente les moyennes géométriques et leurs intervalles de confiance à 95 %, ajustés sur des facteurs associés à la plombémie du modèle de régression linéaire multivarié. Les résultats d'ENNS montrent que la plombémie était encore fortement influencée par l'âge, le sexe, les habitudes de consommation tabagique et la consommation d'alcool. Ensemble, ces quatre facteurs contribuaient à plus de 51 % de la variation de la plombémie. D'autres facteurs ont été trouvés associés à la plombémie : la catégorie professionnelle, la prise de vacances pendant les 12 derniers mois, le pays de naissance, l'ancienneté du logement, les activités de loisirs, la consommation d'eau potable, et de coquillages et de crustacés.

La plombémie augmentait linéairement avec l'âge avec une augmentation moyenne de 25,8 % [22,5 %-29,2 %] tous les 10 ans car le plomb s'accumule dans l'organisme au cours du temps, particulièrement dans l'os [ATSDR 2007].

Dans cette étude, la consommation d'alcool était, après l'âge, le facteur qui influençait le plus la plombémie. Celle-ci augmentait linéairement avec la consommation d'alcool, avec une augmentation moyenne de 5,3 % [3,2 %-7,5 %] pour 5 grammes d'alcool consommés par jour. Des incertitudes demeurent sur la source de contamination de l'alcool par le plomb. En ce qui concerne le vin, les niveaux moyens de plomb ont diminué au cours des dernières décennies, de 60 µg/L dans les années 1990 à 15 µg/L en 2004 [Inserm 1999, Leblanc 2004]. Des sources anciennes possibles de la contamination du vin sont l'utilisation d'arséniate de plomb comme pesticide en viticulture (jusqu'en 1973), celle de tuyauteries contenant des pièces en plomb ou en alliages de plomb ou assemblées par des soudures au plomb pour la vinification et surtout l'emploi d'habillages du bouchon en alliage étain-plomb.

La plombémie des hommes est généralement supérieure à celle des femmes [Staessen 1996, Inserm 1999], résultat retrouvé dans notre étude avec une différence d'environ 3,5 µg/L. Ceci peut résulter d'une différence métabolique ou d'une exposition au plomb plus fréquente des hommes. Une différence au niveau métabolique, en particulier hormonale entre hommes et femmes a été suggérée. Les femmes avant la ménopause pourraient stocker le plomb dans l'os de façon plus importante que les hommes avec une libération plus lente du plomb dans la circulation sanguine. Cette différence ne serait plus observée chez les femmes ménopausées (en raison d'un faible niveau d'oestrogènes ; [Popovic 2005]). Cependant, nous n'avons trouvé aucune interaction entre l'âge et le sexe qui pourrait valider cette hypothèse.

Le tabagisme, facteur d'exposition au plomb bien connu par le passé [Huel 1986], restait encore une source significative d'exposition au plomb dans cette étude. Les sources et les mécanismes précis de la surexposition observée des fumeurs demeurent controversés. Les explications possibles pourraient être le transport facilité du plomb dans les poumons par les particules de fumée ou l'ingestion de plomb par le contact main-bouche plus fréquent. Les plombémies étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes pour chaque catégorie de tabagisme. Pour les femmes, il n'y avait aucune différence de plombémie entre les ex-fumeuses et les fumeuses. Une explication possible serait que les femmes fument des quantités moindres et inhalent moins la fumée que ne le font les hommes.

L'ancienneté du logement reste une source potentielle d'exposition au plomb, en particulier les logements construits avant 1948 susceptibles d'avoir encore d'anciennes peintures au plomb ; la plombémie était, en moyenne, plus élevée de 2,9 µg/L chez les personnes résidant dans les logements construits avant 1948.

Dans notre étude, les activités de loisirs, telles que le tir, la peinture ou la poterie, la rénovation de logements construits avant 1948 avec production de poussière, étaient également une source possible d'exposition au plomb et d'augmentation de la plombémie. La rénovation d'un logement ancien était également une des causes souvent identifiées chez les personnes ayant une plombémie élevée, supérieure à 100 µg/L. Ces expositions ont déjà été mentionnées dans des études précédentes [Huel 1997 ; Fréry 2009].

L'eau de distribution est aussi une source potentielle et controversée d'exposition au plomb *via* l'usage de canalisations en plomb, des soudures contenant du plomb [Desjardins 1990]. Le règlement européen prévoit un seuil de 10 µg/L de plomb dans l'eau en 2013. Ainsi, depuis la fin des années 1990, la politique de gestion des risques liée au plomb vise à éliminer le plomb des branchements de canalisations publiques et des conduites à l'intérieur des logements. Dans notre étude, la plombémie était en moyenne plus élevée de 2,2 µg/L chez les personnes buvant principalement de l'eau du robinet. Néanmoins, la consommation de l'eau potable était un facteur qui contribuait peu à la variation de la plombémie (moins de 1,5 % de la variance).

Il est courant d'observer des plombémies plus élevées chez les personnes de niveau socio-économique peu favorisé. Le niveau de revenu, n'ayant pu être exploité pour causes de données manquantes élevées, la prise de vacances au cours des 12 derniers mois a été utilisée à la place. Ce facteur était en effet lié à la plombémie : les personnes n'ayant pas pris de vacances avaient en moyenne une plombémie plus élevée que les autres. La catégorie professionnelle était également un déterminant de la plombémie : les agriculteurs avaient les plombémies les plus élevées ; les retraités et les commerçants les plombémies les plus faibles.

Les personnes nées en France continentale avaient une plombémie inférieure à celle des individus nés à l'étranger. Dans certains pays, comme en Afrique, la cuisine traditionnelle et la vaisselle en céramique (utilisés pour le stockage ou la cuisson) ou des médecines et cosmétiques traditionnels (khôl ou surma) peuvent être aussi une source d'exposition au plomb.

Dans l'alimentation des Français, le plomb est présent à un niveau moyen compris entre 0,05 et 0,1 mg/kg pour le groupe des abats et des mollusques et crustacés, les autres groupes présentent majoritairement des niveaux inférieurs à 0,04 mg/kg [Leblanc 2004], ce qui explique probablement l'augmentation de la plombémie des personnes de l'étude avec la consommation habituelle de coquillages et crustacés.

TABLEAU 49 I

**Plombémies moyennes (µg/L) selon divers facteurs (18-74 ans) – ENNS 2006-2007**

		Plombémie moyenne (MG en µg/L)	IC 95 % MG	p (total)
<b>Âge (ans)</b>				
% d'augmentation de plombémie pour 10 ans		<b>25,8</b>	[22,5-29,2]	<0,001
<b>Sexe et statut tabagique</b>				
Hommes	Non-fumeurs	<b>26,4</b>	[24,8-28,0]	<0,05
	Ex-fumeurs	<b>27,1</b>	[25,5-28,8]	
	Fumeurs	<b>32,2</b>	[30,5-34,0]	
Femmes	Non-fumeurs	<b>22,5</b>	[21,4-23,7]	
	Ex-fumeurs	<b>24,5</b>	[23,4-25,7]	
	Fumeurs	<b>24,6</b>	[23,1-26,2]	
<b>Pays de naissance</b>				
France continentale		<b>25,4</b>	[24,8-26,0]	<0,001
Europe		<b>28,4</b>	[24,5-32,8]	
Afrique		<b>27,9</b>	[25,3-30,8]	
Autres		<b>29,2</b>	[27,2-31,3]	
<b>Ancienneté du logement</b>				
Construit après 1948		<b>23,7</b>	[22,9-24,6]	<0,01
Construit avant 1948		<b>28,0</b>	[26,5-29,7]	
Ne sait pas		<b>25,0</b>	[23,2-26,9]	
<b>Loisirs exposant au plomb</b>				
Pas d'activité de loisir		<b>24,7</b>	[24,0-25,4]	0,001
Activité de loisir (sans rénovation)		<b>26,3</b>	[24,6-28,1]	
Rénovation d'un habitat ancien (seulement)		<b>27,5</b>	[25,0-230,2]	
Rénovation d'un habitat ancien et autre activité de loisir		<b>28,5</b>	[26,9-30,2]	
<b>Type d'eau bu principalement</b>				
Eau embouteillée		<b>24,9</b>	[23,7-26,0]	0,05
Les deux		<b>25,4</b>	[24,5-26,3]	
Eau du robinet		<b>27,1</b>	[25,8-28,4]	
<b>Alcool (g/j)</b>				
% d'augmentation de la plombémie pour 5 grammes d'alcool par jour		<b>5,3</b>	[3,2-7,5]	<0,0001
<b>Consommation de coquillages et crustacés</b>				
Une fois par mois ou moins		<b>24,1</b>	[23,2-25,1]	0,005
Une fois par semaine à plus d'une fois par		<b>26,2</b>	[25,4-27,0]	
Deux fois par semaine ou plus		<b>26,8</b>	[25,3-28,5]	

MG (moyenne géométrique) et % d'augmentation sont ajustés sur l'âge, l'alcool, le pays de naissance, la catégorie professionnelle, les vacances (12 derniers mois), consommation d'eau, les activités de loisirs, l'ancienneté du logement, la consommation de coquillages et crustacés, le sexe, le statut tabagique ; IC : intervalle de confiance.

**En conclusion**, cette étude a fourni une estimation des niveaux de plombémie à une échelle nationale. La moyenne géométrique dans la population française adulte était de 25,7 µg/L et la prévalence de plombémie élevée ( $\geq 100$  µg/L) était de 1,9 %. La plombémie restait encore influencée par l'âge, le sexe, le 95<sup>e</sup> percentile était encore élevé chez les personnes qui ont effectué la rénovation d'un logement ancien. En 10 ans, nous avons observé une baisse importante de la plombémie moyenne et des plombémies supérieures à 100 µg/L. La distribution des plombémies était un peu plus élevée que celle observée dans les pays d'Amérique du Nord. Elle était semblable à celle observée dans d'autres pays européens (Allemagne et République tchèque, Italie) ; toutefois, des données actualisées sont souhaitables pour certains d'entre eux pour permettre une meilleure comparaison.

## Valeurs de référence

Quatre-vingt-quinze pour cent des individus de la population d'étude avaient des plombémies inférieures à 73 µg/L [68-77].

Par ailleurs, la plombémie augmentait avec l'âge et était plus élevée chez les hommes. Les plombémies étaient également influencées par la consommation d'alcool et des activités de bricolages et de loisirs au cours desquels le plomb est présent, notamment les travaux de rénovation d'anciens appartements avec de la peinture au plomb.

Chez les femmes, les 95<sup>e</sup> percentiles dans les différentes classes d'âge étaient les suivants : 18-39 ans : 44 µg/L [33-69], 40-59 ans : 58 [56-60], 60 ans et plus : 70 [64-83]. Chez les hommes, les 95<sup>e</sup> percentiles dans les différentes classes d'âge étaient les suivants : 18-39 ans : 56 [45-67], 40-59 ans : 87 [75-115], 60 ans et plus : 114 [95-138].

**Chez les femmes et les hommes de moins de 40 ans**, la valeur de référence de la plombémie proposée est de **70 µg/L**. Chez les **hommes de 40 ans et plus**, elle est de **120 µg/L**.

## BIBLIOGRAPHIE

Al-Ashban RM, Aslam M, Shah AH. Kohl (surma): a toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia. *Public Health* 2004;118:292-8.

Alkhwajah AM. Alkohl use in Saudi Arabia. Extent of use and possible lead toxicity. *Trop Geogr Med* 1992;44:373-7.

Apostoli P, Baj A, Bavazzano P, Ganzi A, Neri G, Ronchi A, Soleo L, Di Lorenzo L, Spinelli P, Valente T, Minoia C. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. *Sci Total Environ* 2002;287:1-11.

ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). Toxicological profile. Lead. 2007. Available on: [www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html](http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html)

Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect* 2005;113:1669-74.

Batariova A, Spevackova V, Benes B, Cejchanova M, Smid J, Cerna M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:359-66.

Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:297-308. Available on: <http://www.umweltbundesamt.de/survey-e/us98/blut.htm>

Borgan D. Pitfalls of Using Standard Statistical Software Packages for Sample Survey Data. *Encyclopedia of Biostatistics*, John Wiley; 1998.

Brody DJ, Pirkle JL, Kramer RA, Flegal KM, Matte TD, Gunter EW, Paschal DC. Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988 to 1991). *JAMA* 1994;272:277-83.

Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, Herberg S. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 2009;102:733-43.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention 2005;38-42.

- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals; 2009. 520 p.
- Christoffersson JO, Ahlgren L, Schutz A, Skerfving S, Mattsson S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 1986;41:312-8.
- Desjardins R, Landry D. Le controle du plomb dans l'eau potable. *Tech Sci Meth* 1990;4:189-93.
- Direction générale de la santé. Diagonale des métaux. Paris: Ministère de la santé publique; 1995. 31 p.
- Fréry N, Volatier JL, Zeghnoun A, Sarter H, Falq G, Thébaud A, Pascal M, Schmitt M, Guillois-Becel Y, Noury U, Heyman C, Mathieu A, Lucas N, Blanchard M, Pouey J, Bérat B, Salines G. Étude d'imprégnation par les dioxines des populations résidant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. *Bull Épidémiol Hebd* 2009;7-8.
- Glorennec P, Bemrah N, Tard A, Robin A, Le BB, Bard D. Probabilistic modeling of young children's overall lead exposure in France: integrated approach for various exposure media. *Environ Int* 2007;33:937-45.
- Huel G, Boudene C, Jouan M, Lazar P. Assessment of exposure to lead of the general population in the French community through biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:131-9.
- Huel G, Fréry N, Takser L, Jouan M, Hellier G, Sahuquillo J, Giordanella JP. Evolution of blood lead levels in urban French population (1979-1995). *Rev Epidemiol Santé Publique* 2002;50:287-95.
- Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé. Ed. Inserm; 1999. 461 p.
- Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) - InVS (Institut de veille sanitaire). Saturnisme : quelles stratégies de dépistage chez l'enfant ? Ed. Inserm; 2008. 300 p.
- Huel G, Jouan M, Fréry N, Huet M, Godin J, Girard F, Hellier G, Sahuquillo J, Guillaume C. Surveillance de la population vis-à-vis du risque saturnin. Inserm-RNSP. Rapport déc.1997; 90 p. et annexes.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). Environmental health criteria 165: inorganic lead. Geneva: WHO (World Health Organization); 1995.
- Le Jeannic T, Ribera J. Hausse des départs en vacances, mais 21 millions de Français ne partent pas. *Insee Première* 2006;1093.
- Leblanc JC, Volatier JL, Verger P, Guérin T. Étude de l'alimentation totale française. Mycotoxines, minéraux et éléments traces. Maisons-Alfort: Afssa-Inra; 2004. 68 p.
- Leblanc JC, Guerin T, Noel L, Calamassi-Tran G, Volatier JL, Verger P. Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1<sup>st</sup> French Total Diet Study. *Food Addit Contam* 2005;22:624-41.
- Lynch R, Elledge B, Peters C. An assessment of lead leachability from lead-glazed ceramic cooking vessels. *J Environ Health* 2008;70(9):36-40.
- McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, Palmer CD, Parsons PJ. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York city adults. *Environ Health Perspect* 2007;115:1435-41.
- Morales LS, Gutierrez P, Escarce JJ. Demographic and socioeconomic factors associated with blood lead levels among Mexican-American children and adolescents in the United States. *Public Health Rep* 2005;120:448-54.
- Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2005;165:2155-61.
- Nilsson U, Attewell R, Christoffersson JO, Schutz A, Ahlgren L, Skerfving S, Mattsson S. Kinetics of lead in bone and blood after end of occupational exposure. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:477-84.
- NIPH (National Institute of Public Health). Summary report – 2005. Environmental health monitoring system in the Czech Republic. Prague: NIPH; 2006. 126 p. Available on: <http://www.szu.cz/chzpa/sumrep.htm>
- NIPH (National Institute of Public Health). Environmental Health monitoring system in the Czech Republic. Summary Report - 2009. Prague: NIPH, 2<sup>d</sup> ed.; 2010. 94 p. [http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrna\\_zprava/Szu\\_10.pdf](http://www.szu.cz/uploads/documents/chzp/souhrna_zprava/Szu_10.pdf)
- Nriagu JO, Blankson ML, Ocran K. Childhood lead poisoning in Africa: a growing public health problem. *Sci Total Environ* 1996;181:93-100.

Pineau A, Fauconneau B, Rafael M, Viallefont A, Guillard O. Determination of lead in whole blood: comparison of the LeadCare blood lead testing system with Zeeman longitudinal electrothermal atomic absorption spectrometry. *J Trace Elem Med Biol* 2002;16:113-7.

Pirkle JL, Brody DJ, Gunter EW, Kramer RA, Paschal DC, Flegal KM, Matte TD. The decline in blood lead levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA* 1994;272:284-91.

Pirkle JL, Kaufmann RB, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC. Exposure of the U.S. population to lead, 1991-1994. *Environ Health Perspect* 1998;106:745-50.

Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ Health Perspect* 2005;113:478-84.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 2010. 300 p.

Sautory O. La macro CALMAR. Redressement d'un échantillon par calage sur les marges. Document de l'utilisateur. Insee; 1993.

Staessen JA, Buchet JP, Ginucchio G, Lauwerys RR, Lijnen P, Roels H, Fagard R. Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead: an overview of epidemiological studies in Belgium. Working Groups. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:26-41.

Wong SL, Lye EJD. Taux de plomb, de mercure et de cadmium chez les Canadiens. Statistique Canada. Rapports sur la santé 2008;19(4):31-7.

United Nations Statistics Division. Household Sample Surveys in Developing and Transition Countries. Section E: Analysis of Survey Data. Chapter XIX: Statistical analysis of survey data. United Nations Statistics Division; 2008.

Vernay M, Malon A, Oleko A, Salanave B, Roudier C, Szego E, Deschamps V, Hercberg S, Castetbon K. Association of socioeconomic status with overall overweight and central obesity in men and women: the French Nutrition and Health Survey 2006. *BMC Public Health* 2009;9:215.

Weyermann M, Brenner H. Alcohol consumption and smoking habits as determinants of blood lead levels in a national population sample from Germany. *Arch Environ Health* 1997;52:233-9.

Wietlisbach V, Rickenbach M, Berode M, Guillemin M. Time trend and determinants of blood lead levels in a Swiss population over a transition period (1984-1993) from leaded to unleaded gasoline use. *Environ Res* 1995;68:82-90.

Zeghnoun A, Pascal M, Fréry N, Sarter H, Falq G, Focant JF, Eppe G. Dealing with the non-detected and non-quantified data. The example of the serum dioxin data in the French dioxin and incinerators study. *Organohalogen Compd* 2007; 69:2288-91.

# Uranium (U)

CAS N° 7440-61-1 ; masse atomique : 238,03

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

L'uranium est une substance naturelle et radioactive présente dans les minerais, que l'on retrouve dans les roches, le sol, l'air, et l'eau. Le métal d'uranium est gris-argenté, dense et presque aussi dur que l'acier. L'uranium naturel est un mélange de trois isotopes de masses atomique 238 (99,27 %), 235 (0,72 %) et 234 (<0,01 %). Il est radioactif (émetteur alpha) de période très longue (~4,5 milliards d'années pour l'uranium 238, ~700 millions d'années pour l'uranium 235, et ~200 000 ans pour l'uranium 234) ; la période (aussi appelée demi-vie) est le temps nécessaire pour que la moitié des atomes se désintègrent naturellement.

Aux apports géologiques viennent s'ajouter des apports résultant des activités industrielles, notamment l'utilisation du charbon qui contient des quantités non négligeables de radionucléides naturels (dont l'uranium) ou l'utilisation en agriculture d'importantes quantités de phosphates naturels présentant des teneurs élevées en radionucléides.

Il est utilisé comme combustible nucléaire : l'isotope 235 est le seul fissile, mais la proportion de cet isotope dans l'uranium naturel est très faible, ce qui oblige à l'enrichir (proportion d'<sup>235</sup>U plus élevée que la normale). Il est utilisé dans diverses applications comme source de radiations ionisantes. Les sels d'uranium ont été employés comme pigments (céramiques, verres, peintures luminescentes, microscope électronique, photographie, etc.).

L'uranium appauvri est le déchet de l'uranium enrichi. Il contient 99,8 % de l'isotope 238, environ 0,2 % de l'isotope 235 et moins de 0,01 % de l'isotope 234. Il émet moins de rayonnement ionisant que l'uranium naturel (appauvri/naturel=0,6) ; il est très dense et dur et à température élevée (>600 °C) il est capable de s'enflammer : ces propriétés l'ont fait employer comme lest pour les quilles de bateaux et dans les avions, comme arme de guerre (projectile antichars).

L'uranium est redistribué dans tous les compartiments de l'environnement. Dans les sols, à distance de gisements, les concentrations d'uranium sont très faibles (de l'ordre du ppm). La contamination de l'eau brute provient principalement de l'altération naturelle de la roche et du sol. La répartition des teneurs est très hétérogène. Les teneurs en uranium des eaux souterraines sont, en moyenne, plus élevées que celles des eaux de surface, mais généralement inférieures à 30 µg/L ; la teneur des eaux de surface est habituellement inférieure à 10 µg/L et en moyenne inférieure à 1 µg/L. La valeur guide retenue par l'OMS est de 2 µg/L. Il s'agit toutefois d'une valeur provisoire [WHO, 1998]. Cette valeur guide est basée sur la toxicité chimique de l'uranium. En milieu urbain les concentrations atmosphériques d'uranium sont comprises entre 10 et 300 pg/m<sup>3</sup>.

L'exposition de la population à l'uranium provient principalement de l'alimentation. Elle peut aussi provenir de l'eau potable et de l'air. L'uranium peut être absorbé par l'alimentation et l'eau de boisson, particulièrement dans des secteurs où de grandes quantités d'uranium sont présentes naturellement. Les apports alimentaires sont de 0,9-1,5 µg ; les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans des coquillages, crustacés et dans les rognons. Les racines des végétaux ont été signalées comme pouvant être une source importante dans l'alimentation.

En 2009, le groupe scientifique CONTAM de AESA/EFSA a confirmé la dose journalière admissible pour l'uranium, actuellement fixée à 0,6 µg/kg de p.c. par jour par l'OMS. L'OMS propose une valeur limite pour l'eau de boisson de 15 µg/L reprise par l'Afssa dans un avis du 13 janvier 2010.

En raison des faibles concentrations d'uranium dans l'air, ce dernier ne constitue généralement pas une source d'exposition significative, excepté dans le cas d'exposition professionnelle. En milieu professionnel, les plus fortes expositions ont été mesurées chez les mineurs d'uranium et chez les travailleurs employés dans les activités d'affinage de l'uranium, de fabrication de combustible nucléaire, de fabrication et de test d'armes nucléaires.

### Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

L'absorption gastro-intestinale de l'uranium est généralement faible, le plus souvent inférieure à 5 %. Elle peut varier en fonction de la solubilité des sels. Les formes solubles de sels d'uranium sont mal absorbées au niveau gastro-intestinal, mais de petites quantités peuvent être observées dans l'urine. L'absorption digestive des dérivés est comprise entre 6 % pour les dérivés les plus solubles et moins de 0,1 % pour les moins solubles.

L'exposition au métal et aux oxydes d'uranium insolubles *via* l'inhalation aboutit à un stockage d'uranium dans les poumons. Les dérivés solubles qui parviennent jusqu'aux alvéoles sont bien absorbés.

Le passage à travers la peau intacte est très faible, même pour les dérivés les plus solubles (mais certains d'entre eux sont corrosifs, ce qui peut grandement augmenter l'absorption par cette voie).

Une fois absorbée, 75 % de la dose d'uranium se retrouvera dans le plasma et les tissus mous et 15 % dans les os. Ainsi, l'uranium absorbé est initialement principalement distribué dans le foie et les reins. En cas d'exposition répétée, il s'accumule dans l'os. À l'état d'équilibre, on considère qu'environ 66 % à 75% du pool total sont dans l'os, 16 % dans le foie et 8 % dans les reins.

L'excrétion de l'uranium est principalement rénale (>98 %). Elle est biphasique avec des demi-vies de respectivement 1-6 jours et 60-1 500 jours.

### **Effets sanitaires**

On peut distinguer les effets liés à la toxicité chimique de l'uranium et ceux liés aux radiations. Une des particularités de l'uranium en tant qu'élément radioactif tient au fait que sa toxicité chimique est supérieure à sa toxicité radiologique [INSPQ 2003]. Les effets sur la santé de l'exposition à l'uranium proviennent de la toxicité chimique. Les risques liés aux radiations de l'uranium naturel sont très faibles.

La néphrotoxicité, l'effet toxique principal attribué à l'exposition chronique d'uranium dans la population, se manifeste par des atteintes tubulaires, qui sont réversibles quand l'exposition décroît. Des études conduites dans la population générale indiquent que cet excès de risque d'atteinte tubulaire rénale est corrélé à la concentration d'uranium dans l'eau de boisson.

Une augmentation du risque de troubles mentaux organiques associée à l'exposition à l'uranium appauvri a été recherchée dans des études conduites chez des soldats porteurs de projectiles intracorporels à base d'uranium appauvri (notamment les vétérans qui ont servi pendant la guerre du Golfe en 1991) ; dans l'ensemble, les données disponibles ne sont pas en faveur d'une association causale.

La radiotoxicité de l'uranium dépend de sa forme chimique, de son activité massique et de la quantité ingérée ou inhalée. Les composés bien absorbés (dits transférables) sont responsables d'une pathologie au niveau des organes de stockage et d'excrétion (os, reins). Les dérivés non transférables produisent des lésions au niveau de leur porte d'entrée (peau, poumons).

En cas d'exposition répétée, les effets radiotoxiques observés sont, selon le composé considéré, des cancers des os et des organes hématopoïétiques, ou des tumeurs de la peau et des poumons, une fibrose pulmonaire, etc. Des effets sur la reproduction ont été observés lorsque l'uranium a été administré à des animaux de laboratoire (baisse du poids et de la taille du fœtus ainsi que certaines malformations comme les fentes palatines et une réduction de l'ossification).

## **INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES D'URANIUM**

La concentration urinaire d'uranium représente une mesure spécifique de la quantité d'uranium qui atteint le rein et constitue ainsi l'indicateur le plus direct de l'exposition du rein à l'uranium. Elle dépend de l'exposition récente mais aussi de la quantité accumulée dans l'organisme. Elle est un bon indicateur de la dose interne. Dans la population générale, elle est inférieure à 0,1 µg/L. La méthode analytique mesure l'uranium total, c'est-à-dire essentiellement l'uranium 238 (99 % de l'uranium naturel).

La Commission de réglementation nucléaire américaine a fixé un niveau d'action de 15 µg/L pour l'uranium urinaire afin de protéger les personnes professionnellement exposés à l'uranium.

Comme l'exposition à l'uranium se manifeste par des effets infracliniques au niveau rénal, l'utilisation d'indicateurs de la fonction rénale peut également s'avérer utile.

La présence d'une quantité mesurable d'uranium dans l'urine est un indicateur d'exposition à l'uranium, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux d'uranium plus élevés que ceux observés dans la population générale.

En 2005, la commission allemande de biosurveillance a indiqué que les données disponibles dans le cadre d'une exposition non professionnelle à l'uranium étaient insuffisantes pour établir une valeur d'HBM, seuil reposant sur des données toxicologiques et épidémiologiques. Les études épidémiologiques de Limson-Zamora *et al.* (2001, 2004) et de Kurttio (2002) ont fourni des indications sur l'association entre l'ingestion d'uranium *via* l'exposition hydrique et les troubles tubulaires rénaux. Néanmoins, il n'a pas été possible d'identifier un seuil d'impact sanitaire pour lequel un changement de la fonction rénale a pu être clairement évalué.

## Concentrations d'uranium urinaire dans la population française

Les concentrations urinaires d'uranium sont présentées pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS. Le pourcentage de prélèvements dans lesquels l'uranium a pu être quantifié est de 96,2 %, avec des LOD et LOQ de l'uranium qui sont égales respectivement à 0,4 ng/L et 1,2 ng/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne d'uranium urinaire était de 4,4 ng/g de créatinine (ou de 4,9 ng/L), avec une médiane égale à 4,6 ng/g de créatinine et le 95<sup>e</sup> percentile à 20,9 ng/g de créatinine.

Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 53 ng/g de créatinine (ou 72 ng/L; P99). Un participant présentait une valeur élevée égale à 645 ng/g cr. (464 ng/L). L'exclusion de cette personne avait un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

TABLEAU 50 I

### Distribution des concentrations urinaires d'uranium (ng/g de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95% MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>4,4</b>	[4,2-4,6]	1,4	2,6	4,6	7,8	13,9	<b>20,9</b>	[18,8-22,5]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>4,7</b>	[4,4-5,0]	1,6	2,8	4,9	8,2	14,1	19,8	[17,3-22,4]
Hommes	756	<b>4,2</b>	[3,9-4,4]	1,3	2,5	4,3	7,3	13,5	21,0	[17,5-24,5]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>3,7</b>	[3,5-3,9]	1,2	2,2	4,1	6,4	11,0	18,0	[15,5-20,6]
40 à 59	972	<b>4,8</b>	[4,4-5,3]	1,5	2,8	4,8	8,8	15,6	22,5	[17,4-27,6]
60 à 74	430	<b>5,4</b>	[4,9-6,1]	2,0	3,3	5,7	9,1	15,2	24,9	[17,8-32,0]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

TABLEAU 51 I

### Distribution des concentrations urinaires d'uranium (ng/L) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>4,9</b>	[4,7-5,1]	1,7	2,9	4,9	9,1	15,0	21,2	[18,4-26,4]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>4,5</b>	[4,2-4,7]	1,6	2,6	4,5	8,2	13,4	18,4	[13,9-22,9]
Hommes	756	<b>5,4</b>	[5,1-5,8]	1,8	3,3	5,5	10,3	16,4	23,4	[15,2-31,6]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>5,2</b>	[4,8-5,6]	1,6	2,9	5,5	10,0	15,1	23,7	[18,8-28,6]
40 à 59	972	<b>5,1</b>	[4,7-5,5]	1,8	2,9	4,8	9,0	16,0	23,2	[16,5-29,9]
60 à 74	430	<b>4,1</b>	[3,6-4,6]	1,5	2,6	4,3	7,4	11,9	15,1	[12,2-18,0]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.



## Comparaisons nationales et internationales

Les concentrations urinaires d'uranium dans la population française âgée entre 18 et 74 ans étaient comparables, voire inférieures aux niveaux mentionnés dans diverses études à l'étranger, en population générale, dans le cadre d'exposition hydrique à l'uranium naturel ou auprès de militaires.

En 2001, l'OMS lors d'une revue des données de la littérature depuis le début des années 1990 indiquait que les concentrations urinaires d'uranium en population générale variaient d'environ 4 à 57 ng/L [WHO 2001].

Les niveaux d'uranium urinaire obtenus dans ENNS étaient un peu supérieurs à ceux observés dans une autre étude **française** publiée en 2004 conduite auprès d'un échantillon limité de cent volontaires adultes [Goulet 2004] ; ces volontaires âgés de 20 à 60 ans indemnes de toute affection ont été inclus à l'occasion d'un bilan réalisé par le service de médecine préventive du personnel hospitalier du Havre.

Les niveaux dans la population française étaient en moyenne deux fois plus faibles que ceux observés dans l'étude NHANES réalisée sur un échantillon représentatif de la population **américaine**, la dernière vague de collecte des échantillons urinaires dans la population ayant eu lieu en 2003 et 2004 [CDC 2009]. Des niveaux similaires avaient été observés dans une étude précédente réalisée auprès de 499 personnes issues d'un échantillon non randomisé de NHANES III [Ting 1999].

Un rapport **allemand** de 2005 a fait une revue des diverses études sur la biosurveillance de l'uranium sur des échantillons non représentatifs de la population allemande et citait notamment une étude réalisée en 2001-2003 auprès de 1518 personnes, essentiellement des étudiants, avec une concentration urinaire médiane d'uranium de 7,24 ng/L [UBA 2005].

Des niveaux plus élevés ont été rapportés dans des populations exposées à l'uranium d'origine hydrique.

Ainsi, en 2004, dans l'état de Virginie aux **États-Unis**, des teneurs en uranium supérieures à la limite recommandée par l'EPA de 30 µg/L ont été relevées dans l'eau des puits [Wyatt 2008] ; 156 résidents ont participé à un an d'intervalle à une étude avant et après des mesures de réduction de l'exposition. Leur concentration urinaire moyenne d'uranium est passée en un an de 100 ng/g cr. à 11 ng/g cr.

Par ailleurs, dans une autre étude américaine, 105 personnes exposées à l'eau de puits contenant des concentrations d'uranium naturel variant de 1,8 à 7770 µg/L (médiane 157 µg/L) avaient des niveaux urinaires d'uranium atteignant 9,55 µg/L (médiane 0,162 µg/L ; [Orloff 2003]) ; 85 % des concentrations étaient au-dessus du 95<sup>e</sup> percentile de NHANES 1999-2000 (46 ng/L).

Au **Canada**, en 1992-93, Limson-Zamora *et al.* (1998, 2002) ont comparé l'excrétion de biomarqueurs de la fonction rénale et l'élimination urinaire d'uranium dans une population de Nouvelle-Écosse habitant une région où les concentrations d'uranium dans l'eau des puits privés variaient de 2 à 781 µg/L et dans une population faiblement exposée (<1 µg/L ; Ottawa). Les niveaux observés d'uranium urinaire moyennés sur trois jours variaient de 3 à 3 620 ng/jour pour l'ensemble des participants, alors qu'ils variaient de 3 à 60 ng/jour pour ceux d'Ottawa (volume urinaire/jour environ 1,4 L). De plus, les corrélations positives observées entre l'apport en uranium et les concentrations urinaires de β2-microglobuline, de phosphatase alcaline et de glucose laissaient supposer un effet tubulaire de l'uranium.

Dans l'ECMS [2007 à 2009 ; Santé Canada 2010], seul le 95<sup>e</sup> percentile a pu être estimé en raison du nombre important de concentrations inférieures à la LOD (9 ng/L) ; il est un peu supérieur à celui d'ENNS.

Des niveaux élevés en population générale ont été également observés dans une étude **finlandaise** menée en 1999 pour évaluer les effets rénaux d'une exposition chronique à l'uranium d'origine hydrique [Kurtio 2002]. Les 325 personnes participantes provenaient de 24 municipalités ; elles ont utilisé pendant plusieurs années pour leur consommation l'eau de puits (de 0,001 à 1 920 µg/L d'uranium, dont 30 % excédaient 100 µg/L). La population qui buvait l'eau de puits avec de fortes concentrations d'uranium naturel, avait une concentration urinaire médiane de 78 ng/L (jusqu'à 5 650 ng/L). Elle présentait un effet léger de l'uranium sur l'excrétion de calcium et de phosphate, mais sans effets sur d'autres marqueurs biochimiques ou habituels de la fonction rénale.

D'autres études ont été menées chez les **militaires** ou auprès de populations restreintes servant de base de comparaison à l'étude de l'exposition des militaires.

Ainsi, afin de disposer de niveaux de base pour comparer l'exposition à l'uranium chez les militaires, une étude a été réalisée en Écosse, sur un échantillon limité de patients suivis en ambulatoire pour des raisons cardiaques ou orthopédiques [Jones 2007] ; 139 mesures d'uranium urinaire ont été effectuées sur 25 patients et présentaient une étendue des valeurs (LOD-38 ng/L) comparable à celles d'études passées (4-58 ng/L, [Medley 1994] ; 3-40 ng/L, [Dang 1992]).

Dans une étude américaine conduite auprès de 446 vétérans de la guerre du Golfe, la moyenne géométrique des concentrations urinaires d'uranium était égale à 11 ng/L [McDiarmid 2004].

Au Canada, en 2000, le ministère chargé de la Défense a pris l'initiative de doser l'uranium dans l'urine d'un échantillon de personnel militaire actif et retraité. Celui-ci présentait des niveaux urinaires inférieurs à ceux observés dans la population américaine et une médiane un peu plus faible que celle de la population ENNS [Ough 2002].

I TABLEAU 52 I

### Comparaison des concentrations urinaires d'uranium en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques Moyenne ou médiane	P95	
<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1 991	MG=4,4 ng/g cr. Med=4,6 ng/g cr. MG=4,9 ng/L	21 ng/g 21 ng/L	
	[Goullé 2004]	np	100	Med=2 ng/g cr.	8 ng/g	
<b>États-Unis</b> [CDC 2009]	2003-2004	>20 ans	1 543	Med=7 ng/g cr.	28 ng/g	
	2001-2002	NHANES	1 559	MG=8 ng/g cr.	43 ng/g	
	[Ting 1999]	1988-1994	6-88 ans NHANES III	499	MG=6,05 ng/g cr. MG=6,64 ng/L	34,9 ng/g 34,5 ng/L
	[Wyatt 2008]	2004-2005	Virginie Expo hydrique	156	MG=100 ng/g cr. MG=11 ng/g cr. 1 an plus tard	
	[Orloff 2004]	2001	5-79 ans (Moy~33 ans) Expo hydrique	105	Med=215 ng/g cr. Med=162 ng/L	
	[McDiarmid 2004]	2000-2002 1998-1999	Militaires	446	Med=11 ng/g cr. 1-2 895 ng/g cr.	49 ng/g
<b>Canada</b> [Limson-Zamora 1998, 2002]	1992-1993	13-87 ans, expo hydrique Nouvelle-Écosse, Ottawa	50	3-60 ng/jour <sup>a</sup> (Ottawa) 8-3 620 ng/jour (Nouvelle-Écosse)		
	[Santé Canada 2010]	2007-2009	20-79 ans ECMS	3 465	Med<LOD (9 ng/L)	30 ng/g
	[Ough 2002]	2000	18-69 ans Militaires	103	Med=2,8 ng/L Ma=4,5 ng/L 0,5-49,5 ng/L	
<b>Allemagne</b> [UBA 2005]	2001-2003	14-64 ans Surtout étudiants	1 518	Med=7,24 ng/L Ma=11,5 ng/L	29 ng/L	
<b>UK</b> [Jones 2007]	np	20-59 ans Patients	25 (139 mesures)	Étendue : 1 pg/L (LOD) à 38,1 ng/L		
<b>Finlande</b> [Kurtio 2002]	1999	15-82 ans (Moy~52 ans) Expo hydrique	325	Med=78 ng/L		

<sup>a</sup> À diviser par le volume urinaire par jour qui est d'environ 1,4 L ; np : non précisé ; LOD : limite de détection ; MG : moyenne géométrique ; Med : médiane.

### Facteurs associés aux niveaux urinaires d'uranium

Dans l'étude ENNS, les facteurs qui influençaient le plus les concentrations urinaires d'uranium étaient les facteurs géographiques (région, urbanisation ; 4,5 % de la variabilité) et alimentaires (consommation d'abats ; 2,5 %).

L'âge expliquait moins de 0,8 % de la variabilité ; les concentrations urinaires d'uranium augmentaient avec l'âge jusqu'à environ 60 ans, puis semblaient diminuer légèrement au-delà ; ainsi, les jeunes adultes étaient moins imprégnés que les adultes plus âgés (en moyenne 4,0 ng/g cr. entre 25-30 ans, 4,6 ng/g cr. à 45 ans, 5,5 ng/g à 60 ans, 4,9 ng/g à 74 ans).

L'agence fédérale allemande de l'environnement dans un rapport de 2005 indiquait que l'uranium montre une certaine tendance à l'accumulation dans l'organisme, qui se traduit par une augmentation mineure avec l'âge des concentrations urinaires d'uranium [UBA 2005]. Aux États-Unis, sur un échantillon restreint de personnes, Orloff *et al.* n'avaient pas observé d'association entre les concentrations urinaires d'uranium et l'âge ou le sexe des participants [Orloff 2004].

Les concentrations d'uranium de la population d'ENNS ne différaient pas chez les hommes et les femmes. Ce résultat a été mentionné dans l'étude allemande réalisée en 2001-2003 auprès de 1 518 étudiants, où les niveaux chez les hommes et les femmes étaient comparables [UBA 2005]. Toutefois, dans l'étude américaine NHANES 2001-2002, les femmes avaient des niveaux légèrement plus élevés que les hommes [CDC 2009].

Certaines habitudes de vie influençaient également l'excrétion urinaire d'uranium dans ENNS.

Ainsi, le tabagisme était associé à une augmentation des niveaux urinaires d'uranium (non-fumeurs : 4,3 ng/g cr., ex-fumeurs : 4,9 ng/g cr., fumeurs : 5,3 ng/g cr.). Dans une étude sur le tabagisme passif réalisée auprès de 328 mères et leurs nouveau-nés, Wen *et al.* (2009) avaient observé une association positive dans le sang du cordon entre les niveaux de cotinine et d'uranium.

La consommation d'alcool semblait associée à une augmentation de la concentration urinaire d'uranium (en moyenne 4,4 ng/g cr. chez les non consommateurs d'alcool, 5,3 ng/g cr. pour 25 mL/j, 6,3 ng/g pour 60 mL/j, 9,0 ng/g pour 100 mL/j,  $p < 0,0001$ ). Les personnes déclarant boire principalement de l'eau embouteillée présentaient également des niveaux urinaires d'uranium en moyenne un peu plus élevés (principalement de l'eau embouteillée : 51 ng/g cr., eau embouteillée et eau du robinet : 48 ng/g cr., principalement de l'eau du robinet : 43 ng/g cr.).

Par ailleurs, les personnes qui déclaraient consommer des abats une fois par semaine ou plus souvent avaient des niveaux urinaires d'uranium environ deux fois plus élevés que ceux qui en consommaient moins souvent. Cependant, ce résultat est à prendre avec précaution dans la mesure où les forts consommateurs d'abats sont peu fréquents dans la population adulte d'ENNS.

Des différences géographiques ont été identifiées avec d'une part, des niveaux plus élevés dans trois super-régions : Paca/Languedoc-Roussillon, Rhône-Alpes/Franche-Comté et Lorraine/Alsace/Champagne-Ardenne et d'autre part, des niveaux plus faibles chez les personnes résidant dans des zones d'habitat dispersé. Les Allemands avaient également relevé des différences régionales marquées ; l'influence géographique leur apparaissait supérieure à celle de l'âge qu'ils considéraient comme mineure en comparaison [UBA 2005].

La variation géographique de l'excrétion urinaire d'uranium s'explique probablement en partie par des différences d'exposition géologiques et anthropiques. Une variabilité des teneurs dans les sols français existe si on considère que jusqu'en 2001, l'exploitation de mines d'uranium sur le sol français a permis de fournir au pays une partie du combustible de ses centrales nucléaires. Depuis, les 210 sites répartis dans 25 départements de la France métropolitaine sont tous fermés. La base nationale MIMAUSA a été développée en 2004 par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) afin de permettre la consultation par le grand public de données concernant les anciens sites miniers français d'uranium.

## Valeurs de référence

Quatre-vingt-quinze pour cent des individus de la population d'étude avaient des concentrations urinaires d'uranium inférieures à 20,9 ng/g de créatinine [18,8-22,5].

Par ailleurs, la concentration urinaire augmentait avec l'âge, comme l'indiquent, les 95<sup>e</sup> percentiles selon les classes d'âge : 18-39 ans 18,0 ng/g cr. [15,4-20,6] ; 40-59 ans : 22,5 ng/g cr. [17,3-27,7] ; 60 ans et plus : 24,9 ng/g cr. [17,7-32,1].

Finalement, plutôt que de proposer deux valeurs, une chez les adultes de **moins de 40 ans** et de **40 ans et plus** (qui pourraient être 20 et 30 ng/g), une seule valeur de référence intermédiaire pour l'uranium urinaire est proposée à **25 ng/g** de créatinine pour la population **adulte de 18 à 74 ans**.

## BIBLIOGRAPHIE

- Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments). Avis relatif à la détermination d'une exigence de qualité en uranium pondéral dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine n°2008-SA-0380. Maisons-Alfort: Afssa.13 janvier 2010; 23 p.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological profile for uranium. Atlanta GA; 1999 (updated 2008 August 08). Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp150.html>
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC. 2009. 519 p. Available on: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>
- Dang HS, Pullat VR, Pillai KC. Determining the normal concentration of uranium in urine and application of the data to its biokinetics. *Health Phys* 1992;62:562-6.
- European Commission. SCHER, Scientific Committee on Health and Environmental Risks. Preliminary opinion on the environmental and health risks posed by depleted uranium. EU; 2009. 35 p.
- Hamilton EI, Sabbioni E, Van der Venne MT. Element reference values in tissues from inhabitants of the European community. VI. Review of elements in blood, plasma and urine and a critical evaluation of reference values for the United Kingdom population. *Sci Total Environ* 1994;158:165-90.
- INSPQ (Institut national de santé publique du Québec). Groupe scientifique sur l'eau. Fiche Uranium. INSPQ; juillet 2003:1-9.
- Jones AD, Miller BG, Walker S, Anderson J, Colvin AP, Hutchison PA, Soutar CA. A normative value pilot study: levels of uranium in urine samples from UK civilians. *Environ Res* 2007;104(2):216-23.
- Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Mäkeläinen I, Väisänen SB, Penttilä IM, Komulainen H. Renal effects of uranium in drinking water. *Environ Health Perspect* 2002;110(4):337-42.
- Limson-Zamora M, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA. Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. *Toxicol Sci* 1998;43:68-77.
- Limson-Zamora M, Zielinski JM, Meyerhof DP, and Tracy BL. Gastrointestinal absorption of uranium in humans; *Health Physics* 2002; 83(1):35-45.
- McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, Kabat M, Kaup B, Anderson L, Hoover D, Brown L, Albertini RJ, Gudi R, Jacobson-Kram D, Thorne CD, Squibb KS. Biological monitoring and surveillance results of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:11-21. doi 10.1007/s00420-005-0006-2.
- Mc Diarmid MA, Squibb K, Engelhardt SM. Biologic monitoring for urinary uranium in Gulf War I veterans. *Health Phys* 2004;87:51-6.
- Medley DW, Kathren RL, Miller AG. Diurnal urinary volume and uranium output in uranium workers and unexposed controls. *Health Phys* 1994;67:122-30.
- Orloff KG, Mistry K, Charp P, Metcalf S, Marino R, Shelly T, Melaro E, Donohoe AM, Jones RL. Human exposure to uranium in groundwater. *Environ Res* 2004;94:319-26.
- Ough EA, Lewis BM, Andrews WS, Bennett LG, Hancock RG, Scott K. An examination of uranium levels in Canadian forces personnel who served in the Gulf War and Kosovo. *Health Phys* 2002;82(4):527-32.
- Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 2010. 300 p.
- Ting BG, Paschal DC, Jarrett JM, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caudill SP. Uranium and thorium in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res* 1999;81:45-51.
- Wen TW, Chen PC. Association between cotinine and metals in maternal and cord blood in non-smoking mothers, Taiwan. Congrès ISEE, Dublin. 25-29 Aug. 2009. Poster PS1.2.12
- UBA (Umweltbundesamt). Uran und Human-Biomonitoring-Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2005;7:822-7.

Uranium and Human Biomonitoring. <http://www.umweltdaten.de/gesundheit-e/monitor/Uranium-in-urine.pdf>

WHO (World Health Organization). Uranium, In Guidelines for drinking-water quality; Addendum to Volume 2 – Health criteria and other supporting information. Geneva: WHO;1998:81-94.

WHO (World Health Organization). Depleted uranium Sources, Exposure and Health Effects. Department of Protection of the Human Environment, WHO/SDE/PHE/01.1. Geneva: WHO; April 2001. 209 p.

Wyatt SA, Reitz LV, Croley TR, Hawkins D, Barrett E, Mckeown A, Powell N, West A, Hamner T, Royster MO. Biological monitoring of uranium exposure in south central Virginia. J Expo Sci Environ Epidemiol 2008 Jan;18(1):59-75.

# Vanadium (V)

CAS N° 7440-62-2 ; masse atomique : 50,94

## INFORMATION GÉNÉRALE

### Sources d'exposition et utilisations

Le vanadium existe sous différents états d'oxydation (+2, +3, +4 et +5). Dans la nature, il est présent dans divers minerais, alliés à d'autres métaux, dans le charbon et le pétrole. On le trouve également lors d'activités humaines sous forme de déchets ou produits de fabrications industrielles dans la métallurgie (alliages de métaux, dont l'acier), la pétrochimie, dans les bitumes, l'asphalte, les goudrons, les suies et les cendres des centrales thermiques. Le métal est employé dans l'industrie nucléaire (absorption des rayons X).

Il est aussi utilisé comme catalyseur dans l'industrie chimique, dans les pots d'échappement catalytique de véhicules à moteur, comme modificateur de couleur dans les lampes à vapeur de mercure, composant de pièces utilisées dans l'industrie électrique et électronique et il est utilisé également dans l'industrie des peintures, des laques, des vernis des encres, des teintures et dans la céramique.

Le principal composé rencontré dans l'environnement de travail est le pentoxyde de vanadium, un composé légèrement soluble dans l'eau, présent principalement sous la forme de fumée ou de poussières.

La concentration du vanadium dans le sol est généralement comprise entre 5 et 140 mg/kg. Elle peut être beaucoup plus importante, en cas de pollution par des cendres ou des suies.

Les concentrations atmosphériques sont habituellement inférieures à 10 ng/m<sup>3</sup> en zone rurale et comprises entre 10 et 100 ng/m<sup>3</sup>, en zone urbaine. En milieu de travail, la valeur limite de moyenne d'exposition (VME) du pentoxyde de vanadium est de 50 µg/m<sup>3</sup>. Pour la protection de la population générale, l'OMS propose une valeur limite de 1 µg/m<sup>3</sup>. Par ailleurs, la concentration de vanadium peut être plus élevée dans les régions volcaniques.

La concentration du métal dans les eaux de surface est généralement inférieure à 3 µg/L, mais elle peut être beaucoup plus élevée dans les régions volcaniques. L'eau de boisson constitue une source de vanadium moins importante pour la population générale que les aliments solides. Dans l'eau destinée à la consommation humaine, les concentrations mesurées sont presque toujours inférieures à 1 µg/L. Dans une étude de la fin des années 1990, la concentration de vanadium dans des vins californiens et français était comprise entre 7 et 90 µg/L dans les rouges, 7 et 44 µg/L dans les blancs [Teissedre 1998].

L'alimentation est la principale source d'exposition de la population générale ; les apports quotidiens sont évalués à 6-30 µg. La plupart des aliments présentent de faibles concentrations de vanadium ( $\leq 1$  ng/g). On peut retrouver du vanadium dans les végétaux, les céréales et les produits animaux. En général, les produits de la mer présentent des concentrations supérieures à celles des animaux terrestres, notamment les coquillages et crustacés ; cependant, les abats, en particulier le foie, peuvent aussi présenter des niveaux relativement élevés. Une ancienne étude de la FDA a indiqué que les niveaux les plus élevés avaient été retrouvés dans les céréales, certains légumes et jus de fruits, dans le poisson, le vin et la bière [Pennington and Jones 1987, ATSDR 2009].

La consommation de suppléments vitaminiques et de minéraux contenant du vanadium peut conduire à un apport supérieur à celui de l'alimentation et de l'eau de consommation. Des suppléments à base de vanadium sont utilisés chez les diabétiques et certains athlètes.

La fumée de tabac contient du vanadium ; environ 0,04 µg de vanadium est fourni par la fumée d'une cigarette.

L'air atmosphérique contient du vanadium sous forme de poussières provenant de l'écorce terrestre, mais aussi de la combustion du charbon et du mazout. L'exposition de la population générale peut provenir de la pollution de l'air au voisinage des centrales électrothermiques.

Les expositions professionnelles les plus fortes sont observées lors des opérations de maintenance des chaudières, des citernes des raffineries de pétrole et des navires, et lors des travaux de fumisterie et chaudronnerie.

## Devenir dans l'organisme et effets sanitaires

Le vanadium peut être absorbé par les voies pulmonaire, digestive et cutanée.

Par voie orale, les sels de vanadium sont peu absorbés, moins d'1 %, pour les dérivés hydrosolubles les mieux absorbés. L'absorption respiratoire des poussières alvéolaires de dérivés hydrosolubles a été estimée à 25 %. La voie cutanée est une voie mineure d'absorption compte tenu de la faible solubilité du vanadium.

Dans le sang, le vanadium est principalement plasmatique (90 %). Il est distribué dans tous les tissus, mais ce métal s'accumule dans différents tissus de l'organisme (dont les reins, le foie, les poumons et les os) et le rein semble constituer le principal organe de stockage. Le passage transplacentaire semble faible, mais il y a une accumulation dans le placenta.

L'excrétion est principalement (80-90 %) urinaire ; la cinétique d'élimination est triphasique avec des demi-vies de 1,2 heure, 26 heures et 10 jours [Heinemann 2003].

### Effets sanitaires

Le caractère d'oligoélément essentiel du vanadium n'est pas encore formellement démontré. Il pourrait cependant jouer un rôle de coenzyme. Il semble agir comme un analogue des phosphates et présente des propriétés mimétiques de l'insuline, en jouant un rôle dans le métabolisme des glucides ; il normaliserait les niveaux sanguins de glucose et de lipides.

En ce qui concerne ses effets toxiques, les composés pentavalents sont les plus toxiques.

Chez l'homme, les composés inorganiques du vanadium sont essentiellement des irritants pulmonaires et oculaires.

Les effets d'expositions par voie orale observés chez des volontaires sains sont des troubles gastro-intestinaux.

L'exposition répétée aux dérivés du vanadium peut être responsable d'une coloration vert sombre de la langue, de rhinite, de pharyngite, de laryngite et de bronchite chroniques.

Les contacts répétés avec les dérivés inorganiques du vanadium peuvent être responsables d'une coloration vert sombre de la peau et d'une dermatite d'irritation. Quelques cas d'eczéma de contact sont rapportés.

Chez l'animal de laboratoire exposé par voie orale, les principaux effets rapportés sont cardiovasculaires, rénaux, hématologiques, intestinaux et immunitaires.

Des troubles neurologiques (céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, tremblement, idées dépressives) ont été rapportés chez les travailleurs exposés au vanadium.

Une étude a montré une prévalence élevée de palpitations, d'extrasystoles et de bradycardie chez les sujets exposés.

Le vanadium interfère avec la synthèse de l'hème et entraîne une élévation de la zinc-protoporphyrine (PPZ) érythrocytaire chez les travailleurs exposés.

L'inhalation répétée de pentoxyde de vanadium a induit des cancers bronchopulmonaires chez le rat et la souris ; c'est ce qui justifie le classement de cette substance dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'homme par le Circ (2009). En ce qui concerne sa génotoxicité, le pentoxyde de vanadium est classé en catégorie 2 : substance préoccupante pour l'homme en raison d'effets mutagènes [JOCE 1998].

On ne dispose pas de donnée chez l'homme concernant ses effets sur la fertilité et le développement foetal. Expérimentalement chez l'animal, les dérivés inorganiques du vanadium sont foetotoxiques, embryotoxiques et tératogènes, mais seulement à des doses toxiques pour les mères.

## INTERPRÉTATION DES NIVEAUX URINAIRES DE VANADIUM

L'INRS indique que dans la population générale, la concentration urinaire de vanadium est généralement inférieure à 1 µg/g de créatinine.

Chez les travailleurs exposés, la valeur limite proposée aux États-Unis et au Canada pour la concentration urinaire, mesurée sur un prélèvement effectué en fin de poste et en fin de semaine, est de 50 µg/g de créatinine ; en Allemagne, elle est de 70 µg/g de créatinine et en Finlande, de 31 µg/L.

La présence d'une quantité mesurable de vanadium dans l'urine est un indicateur d'exposition au vanadium, mais ne signifie pas qu'il en résultera nécessairement des effets nocifs pour la santé. Les données présentées ci-dessous fournissent aux médecins et acteurs de santé publique une distribution de référence pour qu'ils puissent déterminer si des personnes ont été exposées à des niveaux de vanadium plus élevés que ceux observés dans la population générale.

## Concentrations urinaires de vanadium dans la population française

Les concentrations urinaires de vanadium sont présentées pour la population adulte de 18 à 74 ans à partir d'un échantillon de 1 991 participants adultes d'ENNS.

Le pourcentage des prélèvements dans lesquels le vanadium a pu être quantifié était de 100 %, avec des LOD et LOQ de vanadium qui étaient égales respectivement à 0,012 µg/L et 0,041 µg/L.

Comme indiqué dans les tableaux suivants, la concentration moyenne de vanadium urinaire était de 0,85 µg/g de créatinine (ou de 0,95 µg/L), avec une médiane égale à 0,87 µg/g de créatinine (1,01 µg/L) et le 95<sup>e</sup> percentile à 2,80 µg/g de créatinine.

Un pour cent de la population présentait des résultats de dosages supérieurs à 4,36 µg/g de créatinine (ou 4,432 µg/L; P99). Un participant présentait une valeur élevée égale à 8,75 µg/g cr. (8,21 µg/L) ; c'était un homme de la tranche d'âge 60-74 ans. L'exclusion de l'analyse de cette personne avait un impact négligeable sur la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile.

TABLEAU 53 I

### Distribution des concentrations urinaires de vanadium (µg/g de créatinine) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,85</b>	[0,82-0,89]	0,32	0,51	0,87	1,42	2,18	<b>2,80</b>	[2,60-3,05]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,87</b>	[0,83-0,91]	0,32	0,51	0,90	1,49	2,28	2,93	[2,69-3,17]
Hommes	756	<b>0,84</b>	[0,79-0,88]	0,32	0,52	0,83	1,37	2,13	2,68	[2,17-3,19]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>0,74</b>	[0,71-0,78]	0,27	0,48	0,76	1,26	1,80	2,44	[2,03-2,85]
40 à 59	972	<b>0,85</b>	[0,80-0,90]	0,32	0,51	0,87	1,41	2,26	2,77	[2,40-3,14]
60 à 74	430	<b>1,16</b>	[1,09-1,24]	0,45	0,74	1,22	1,86	2,70	3,29	[2,84-3,74]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.

TABLEAU 54 I

### Distribution des concentrations urinaires de vanadium (µg/L) dans la population adulte française (18-74 ans) – ENNS 2006-2007

	n	MG	IC 95 % MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC 95 % P95
<b>Total</b>	1 991	<b>0,95</b>	[0,91-0,98]	0,35	0,59	1,01	1,63	2,31	<b>2,79</b>	[2,63-2,99]
<b>Sexe</b>										
Femmes	1 235	<b>0,82</b>	[0,78-0,86]	0,29	0,50	0,87	1,44	2,01	2,46	[2,32-2,60]
Hommes	756	<b>1,09</b>	[1,03-1,15]	0,42	0,68	1,20	1,81	2,51	2,99	[2,74-3,24]
<b>Âge (ans)</b>										
18 à 39	589	<b>1,04</b>	[0,99-1,10]	0,40	0,66	1,13	1,73	2,39	2,81	[2,50-3,12]
40 à 59	972	<b>0,88</b>	[0,83-0,94]	0,32	0,56	0,90	1,60	2,22	2,89	[2,67-3,11]
60 à 74	430	<b>0,88</b>	[0,82-0,95]	0,36	0,54	0,91	1,46	2,05	2,61	[2,26-2,96]

MG : moyenne géométrique ; IC : intervalle de confiance.



## Comparaisons nationales et internationales

Des informations limitées existent au niveau international pour décrire les niveaux de vanadium présents dans les tissus humains pour la population générale ou pour les populations résidant à proximité de sites de déchets.

Sabbioni *et al.* dans une revue de la littérature publiée en 1996 ont indiqué que les concentrations urinaires de vanadium variaient de 0,212 à 0,800 µg/L. Par ailleurs, il est mentionné dans les articles que les concentrations habituelles de vanadium dans l'urine sont d'environ 0,5 µg/L. Nixon *et al.* en 2002 ont rapporté des valeurs similaires avec une concentration moyenne de 0,24 µg/L chez des personnes en bonne santé. Ces résultats sont du même ordre, bien que plutôt inférieurs à ceux de l'étude ENNS.

**Au Canada**, dans l'étude récente ECMS conduite de 2007-2009 l'ECMS [Santé Canada 2010], seul le 95<sup>e</sup> percentile a pu être estimé en raison du nombre important de concentrations de vanadium urinaire inférieures à la LOD (0,10 µg/L) ; la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile étaient bien inférieurs à ceux d'ENNS. En 2001, la concentration moyenne était déjà inférieure à 1,5 µg/L [INSPQ 2004].

**En République tchèque**, Kucera *et al.* (1994) ont dosé le vanadium urinaire chez des personnes qui travaillaient dans une entreprise de production de pentoxide de vanadium et qui étaient exposées ou non exposées à des poussières riches en vanadium (1994). Celles qui étaient exposées aux poussières avaient des concentrations de 1,05 à 53,4 µg/L (médiane 2,53 µg/L), alors que celles qui n'étaient pas considérées comme exposées et qui occupaient un emploi administratif avaient des concentrations qui variaient de 0,066 à 0,489 µg/L (médiane 0,212 µg/L).

TABLEAU 55 I

### Comparaison des données de vanadium urinaire en France et à l'étranger

Pays	Année	Population	N	Statistiques					
				Moyenne ou médiane	P95				
<b>France</b> [Fréry 2010]	2006-2007	18-74 ans ENNS	1 991	MG=0,85 µg/g cr.	2,80 µg/g				
				Med=0,87 µg/g cr. 0,03-8,75 µg/g cr. MG=0,95 µg/L					
<b>Revue littérature</b> [Sabioni 1996]				0,212-0,800 µg/L					
<b>Canada</b> [Santé Canada 2010] [INSPQ 2004]	2007-2009	20-79 ans	3 475	Med<LOD (0,10 µg/L)	0,30 µg/g				
	2001	18-65 ans	318	Inf à 1,5 µg/L					
<b>Rép. tchèque</b> [Kucera 1994]		Travailleurs non exposés		Med=0,212 µg/L 0,066-0,489 µg/L					
				Travailleurs exposés		Med=2,53 µg/L 1,05-53,4 µg/L			
<b>Italie</b> [Alimonti 2000]	1999	Enfants 6-10 ans Région de Rome	131	MG=0,072 µg/g cr. Med=0,084 µg/g cr. 0,02-0,49 µg/g cr.	0,29 µg/g				
				[Minoia 1990]		1989	Adultes (m ~ 41 ans)	360	0,20-1,00 µg/g cr.
				[Fallico 1998]		nd	Région de l'Etna	300 :	
		[V] eau >100 mg/L	200	Ma=0,84 ± 0,53 µg/L					
		[V] eau <5 mg/L	100	Ma=0,70 ± 0,26 µg/L					

nd : information non disponible ; dans l'article la concentration est exprimée en mg/L, c'est probablement une erreur d'unité.  
MG : moyenne géométrique ; Med : médiane ; Ma : moyenne arithmétique ; µg/g cr. : microgramme par gramme de créatinine.  
LOD : limite de détection.

**En Italie**, dans la région de Rome, une étude a été réalisée dans les années 90 chez des enfants de 6 à 10 ans dans des écoles primaires afin de connaître les concentrations de chrome, de nickel et de vanadium [Alimonti 2000]. Les résultats étaient bien inférieurs aux niveaux publiés par Minoia *et al.* en 1990 et aussi à ceux d'ENNS, que ce soit en ce qui concerne l'étendue ou la moyenne (tableau 55). À l'époque, les auteurs expliquaient cette différence importante avec les résultats de Minoia en partie par la caractéristique des sujets (enfants vs adultes), mais aussi par une tendance à la baisse des valeurs en population générale, qui reflétait en partie l'amélioration des techniques

analytiques ainsi que des critères plus appropriés pour une meilleure sélection des populations et également une baisse de l'exposition. Les LOD et LOQ dans l'étude ENNS étant faibles, la différence observée entre ENNS et l'étude d'Alimonti ne semble donc pouvoir s'expliquer par les seules différences analytiques.

Une autre étude italienne a été conduite dans les années 1990 dans la région de l'Etna pour connaître l'exposition de la population au vanadium via l'alimentation et ses conséquences sur la santé [Fallico 1998]. Les adultes inclus dans l'étude résidaient depuis au moins dix ans dans une ville où l'eau était riche (Adrano,  $n=200$ ,  $\text{conc.}_{\text{eau}} >100 \text{ mg/L}$ ), ou faible (Acireale,  $n=100$ ,  $\text{conc.}_{\text{eau}} <5 \text{ mg/L}$ ) en vanadium. Non seulement à Adrano les aliments étaient plus riches en vanadium (236 contre 160 mg/Kg) mais encore ses résidents avaient également une concentration urinaire de vanadium plus importante (0,84 contre 0,70  $\mu\text{g/L}$ ).

## Facteurs associés aux niveaux urinaires de vanadium

Dans l'étude ENNS, les facteurs retrouvés associés au vanadium urinaire étaient l'âge, la masse corporelle, la perte récente de poids, la région et l'urbanisation du lieu de résidence, la saison et la consommation de légumes secs, de céréales ou d'abats, après prise en compte de divers facteurs. Ces facteurs comprenaient des facteurs physiologiques (masse corporelle, la perte récente du poids, l'âge et le sexe), géographiques (région, urbanisation), socioéconomiques (finances du foyer, catégories socioprofessionnelles), alimentaires (légumes secs, céréales, abats), la saison et la créatinine urinaire pour prendre en compte la diurèse.

Ainsi, trois facteurs physiologiques ont été identifiés comme influençant de façon significative les concentrations urinaires de vanadium de la population d'étude : la corpulence, la perte récente du poids et l'âge. Ils expliquaient près de 2,4 % de la variabilité. Les concentrations urinaires de vanadium augmentaient avec l'âge à partir d'environ 40 ans ; ainsi, les jeunes adultes étaient moins imprégnés que les adultes plus âgés (en moyenne, 0,82  $\mu\text{g/g}$  cr. à 30 ans, 0,82  $\mu\text{g/g}$  cr. à 40 ans, 0,86  $\mu\text{g/g}$  cr. à 50 ans, 0,94  $\mu\text{g/g}$  à 60 ans, 1,11  $\mu\text{g/g}$  à 74 ans).

L'imprégnation par le vanadium dans la population d'étude ne variait pas significativement en fonction du sexe ( $p=0,08$ ), bien qu'elle soit un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Alimonti, dans son étude conduite chez les enfants italiens en 1999, avaient observé une concentration en moyenne légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles [Alimonti 2000].

Les concentrations de vanadium augmentaient également avec la corpulence définie par la mesure de l'indice de masse corporelle ( $\text{IMC}=\text{poids}/(\text{taille})^2$ ). Ainsi, les concentrations de vanadium augmentaient chez les personnes de corpulence normale et en surpoids ( $\text{IMC} <30$  ; en moyenne 0,70  $\mu\text{g/g}$  cr. pour un IMC de 18, 0,87  $\mu\text{g/g}$  cr. pour un IMC de 25, 0,96  $\mu\text{g/g}$  cr. pour un IMC de 30), alors qu'elles ne variaient plus ou avaient même tendance à baisser légèrement pour les personnes obèses ( $\text{IMC} \geq 30$  ; en moyenne 0,91  $\mu\text{g/g}$  cr. pour un IMC de 40). Par ailleurs, les personnes déclarant avoir perdu du poids récemment présentaient des niveaux urinaires de vanadium un peu plus bas que les autres.

Les facteurs alimentaires expliquaient près de 3 % de la variabilité. Ainsi, dans ENNS, la consommation plus fréquente de légumes secs, céréales (riz, pâtes, semoule) ou d'abats était associée à des niveaux de vanadium plus élevés. Ces résultats sont compatibles avec le fait que la principale source d'exposition de la population générale au vanadium soit alimentaire, les concentrations les plus élevées étant rapportées dans les céréales et certains légumes et jus de fruits dans une étude ancienne de la FDA [Pennington 1987, ATSDR 2009]. Les abats, en particulier le foie et les reins, peuvent aussi constituer des apports importants de vanadium car ils constituent également des organes de stockage de cet élément dans l'organisme.

Dans une étude réalisée en Afrique du Sud, Gummow *et al.* avaient montré un apport notable de vanadium par la consommation de viande et en particulier d'abats de troupeaux exposés aux retombées d'une industrie utilisant du vanadium dans son procédé industriel [Gummow 2005].

Les populations qui consomment des aliments qui ont poussé sur des sols supplémentés avec des engrais ou des boues contenant du vanadium ou sur des sols naturellement riches en vanadium peuvent être exposées à des niveaux supérieurs à celui du bruit de fond.

Nous n'avons pas observé de relation avec la consommation de poisson et les concentrations urinaires de vanadium, bien que l'apport de vanadium par ce type d'aliment ait parfois été rapporté.

Les facteurs géographiques comme la région et l'urbanisation du lieu de résidence expliquaient environ 5,6 % de la variabilité des concentrations urinaires de vanadium. Elles étaient plus élevées chez les personnes résidant en centre ville et dans trois grandes régions (Aquitaine, Midi-Pyrénées/Languedoc-Roussillon, Paca/Centre, Bourgogne, Limousin, Auvergne). Les concentrations moyennes étaient également plus élevées en automne ou en hiver qu'au printemps ou en été. Les concentrations urinaires de vanadium plus importantes chez les citadins ou pendant les saisons froides peuvent s'expliquer, au moins en partie, par son utilisation comme catalyseur dans les pots d'échappement catalytique de véhicules à moteur, ou sa présence dans divers secteurs industriels (chimie, charbon, pétrole, fabrications industrielles, centrales thermiques). Alimonti et l'ATSDR américaine ont signalé que des populations résidant dans des

lieux avec de forts rejets d'hydrocarbures pouvaient être exposées à des niveaux supérieurs au bruit de fond, par une augmentation des dépôts de particules sur les champs cultivés et les sols. Alimonti, en Italie, a rapporté que les concentrations de vanadium dans l'atmosphère pouvaient varier de façon importante en fonction de paramètres saisonniers, notamment avec l'utilisation des systèmes de chauffage.

## Valeurs de référence

Quatre-vingt-quinze pour cent des individus de la population d'étude avaient des concentrations urinaires de vanadium inférieures à 2,80 µg/g de créatinine [2,60-3,05].

Par ailleurs, la concentration urinaire augmentait avec l'âge, comme le montrent les 95<sup>e</sup> percentiles les classes d'âge : 18-39 ans 2,44 ng/g cr. [2,02-2,86] ; 40-59 ans : 2,77 ng/g cr. [2,39-3,15] ; 60 ans et plus : 3,29 ng/g cr. [2,83-3,75].

Finalement, plutôt que de proposer deux valeurs, une chez les adultes de **moins de 60 ans et de 60 ans et plus** (qui pourraient être 3 et 4 µg/g), une seule valeur de référence pour le vanadium urinaire est proposée à **4 µg/g** de créatinine pour la population **adulte de 18 à 74 ans**.

## BIBLIOGRAPHIE

Alimonti A, Petrucci F, Krachler M, Boccaa B, Carolia S. Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the urban area of Rome. *J Environ Monit* 2000;2:351-4. doi: 10.1039/b001616k.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Draft for Toxicological Profile for Vanadium. September 2009. Draft for Public Comment Public Comment Period Ends on February 26; 2010. Available on: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp58.pdf>

Bocio A, Nadal M, Domingo JL. Human exposure to metals through the diet in Tarragona, Spain: Temporal trend. *Biol. Trace Elem Res* 2005;104(3):193-201.

CECBP (California Environmental Contaminant Biomonitoring Program). Vanadium and Vanadium Compounds. Meeting Dec. 4-5; 2008. Available on: <http://www.oehha.org/multimedia/biomon/pdf/1208vanadium.pdf>

EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Vanadium and vanadium compounds. Modernized STORET system: Regular results by project (stormdb): Characteristic search by CAS number; 2009. Available on: <http://www.epa.gov/storet/dbtop.html>.

Fallico R, Ferrante M, Fiore M, Madeddu A, Sciacca S. Epidemiological research into the consequences of vanadium assimilated through diet and of its effects on human health following research carried out on people from the Etna massif. *J Prev Med Hyg* 1998;39:74-9.

Goldfine AB, Willsky G, Kahn CR. Vanadium Salts in the Treatment of Human Diabetes Mellitus. *American Chemical Society* 1998;28:353-68. Available on: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-1998-0711.ch028>

Gummow B, Botha CJ, Noordhuizen JP, Heesterbeek JAP. The public health implications of farming cattle in areas with high background concentrations of vanadium. *Prev Vet Med* 2005;72(3-4):281-90.

Hamilton EI, Sabbioni E, Van der Venne MT. Element reference values in tissues from inhabitants of the European community. VI. Review of elements in blood, plasma and urine and a critical evaluation of reference values for the United Kingdom. *Sci Total Environ* 1994;158:165-90.

Heinemann G, Fichtl B, Vogt W. Pharmacokinetics of vanadium in humans after intravenous administration of a vanadium containing albumin solution. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:241-5.

HSDB (Hazardous Substances Database). Vanadium and vanadium compounds. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine; 2009. Available on: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> and <http://toxnet.nlm.nih.gov>. May 21, 2009.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. Lyon (France): IARC. 2006. Volume 86.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Agents Reviewed by the IARC Monographs. Lyon (France): IARC. 2009; 19 May, Volumes 1-99. Available on: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.

Ineris (Institut national de l'environnement industriel et des risques). Vanadium et ses composés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. DRC-07-83451-06937A-France; 10 juillet 2009. 128 p.

INRS (Institut national de recherche et sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles). Biotox. Vanadium et composés. France: INRS. 2007. Disponible sur : [http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ED+791/\\$File/ed791.pdf](http://www.inrs.fr/INRS-PUB/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ED+791/$File/ed791.pdf)

Kučera J, Sabbioni E. Baseline vanadium levels in human blood, serum, and urine. In: Nriagu JO, ed. Vanadium in the environment, part 2: Health effects. New York (NY): John Wiley & Sons, Inc 1998;75-90.

Kučera J, Lener J, Mňuková J. Vanadium levels in urine and cystine levels in fingernails and hair of exposed and normal persons. Biol. Trace Element Res 1994;43-45(1):327-34.

Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community I. A study of 46 elements in urine, blood, and serum of Italian subjects. Sci Total Environ 1990;95:89-105.

Nixon DE, Neubauer KR, Eckdahl SJ, Butz JA, Burritt MF. Evaluation of a tunable bandpass reaction cell for an inductively coupled plasma mass spectrometer for the determination of chromium and vanadium in serum and urine. Spectrochim Acta Part B 2002;57:951-66.

Pennington JA, Jones JW. Molybdenum, nickel, cobalt, vanadium and strontium in total diets. J Am Diet Assoc 1987;12:1644-50.

Sabbioni E, Kucera J, Pietra R, Vesterberg O. A critical review on normal concentrations of vanadium in human blood, serum and urine. Sci Total Environ 1996;188:49-58.

Santé Canada. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 1 (2007 à 2009). Ottawa: Santé Canada; 2010. 300 p.

Sarmiento-González A, Marchante-Gayón JM, Tejerina-Lobo JM, Paz-Jiménez J, Sanz-Medel A. High-resolution ICP-MS determination of Ti, V, Cr, Co, Ni, and Mo in human blood and urine of patients implanted with a hip or knee prosthesis. Anal Bioanal Chem 2008;391:2583-9. doi 10.1007/s00216-008-2188-4.

### **III. Annexes**

Annexe 1 – Plan de sondage

Annexe 2 – Schéma récapitulatif du déroulement de la participation d'un sujet

Annexe 3 – Schéma d'inclusion au volet environnemental d'ENNS

Annexe 4 – Valeurs de référence et HBM I et HBM II allemandes

Annexe 5 – Résumé des distributions pour les biomarqueurs d'exposition aux métaux de l'ENNS 2006-2007

## ANNEXE 1 - PLAN DE SONDAGE

La sélection des sujets a été effectuée d'après un **plan de sondage à trois degrés avec une double stratification** sur la région géographique (huit grandes régions, tableau 1) et sur le degré d'urbanisation selon la nomenclature de l'Insee (cinq niveaux définis essentiellement par le nombre d'habitants, tableau 2).

Une **unité primaire géographique** (nommé UP) est un regroupement de communes ou une commune seule. C'est une des unités géographiques utilisées par l'Insee dans le cadre des sondages. Le nombre final d'unité primaire retenu dans ENNS est de 190.

TABLEAU 1

### Stratification sur la région

Région	Zone géographique
1	Ile-de-France
2	Nord, Picardie, Basse-Normandie, Haute-Normandie
3	Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes
4	Centre, Bourgogne, Limousin, Auvergne
5	Aquitaine, Midi-Pyrénées
6	Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur
7	Rhône-Alpes, Franche-Comté
8	Lorraine, Alsace, Champagne-Ardenne

TABLEAU 2

### Stratification sur le degré d'urbanisation

Strate	Descriptif
0	UP rurales
1	UP de moins de 20 000 habitants
2	UP de 20 000 à 100 000 habitants
3	UP de plus de 100 000 habitants
4	Ville de Paris

La strate degré d'urbanisation "4" ne comprend que la ville de Paris. La région Ile-de-France ne contient aucune UP de plus de 100 000 habitants.

Au total, 32 strates sont constituées.

Les deux premiers degrés du sondage permettent de sélectionner les foyers qui participent à l'étude. La double stratification porte sur ces deux premiers degrés. Le troisième degré du sondage permet de sélectionner les individus.

Ce plan de sondage permet d'atteindre une **représentativité nationale**.

## ANNEXE 2 - SCHÉMA RÉCAPITULATIF DU DÉROULEMENT DE LA PARTICIPATION D'UN SUJET

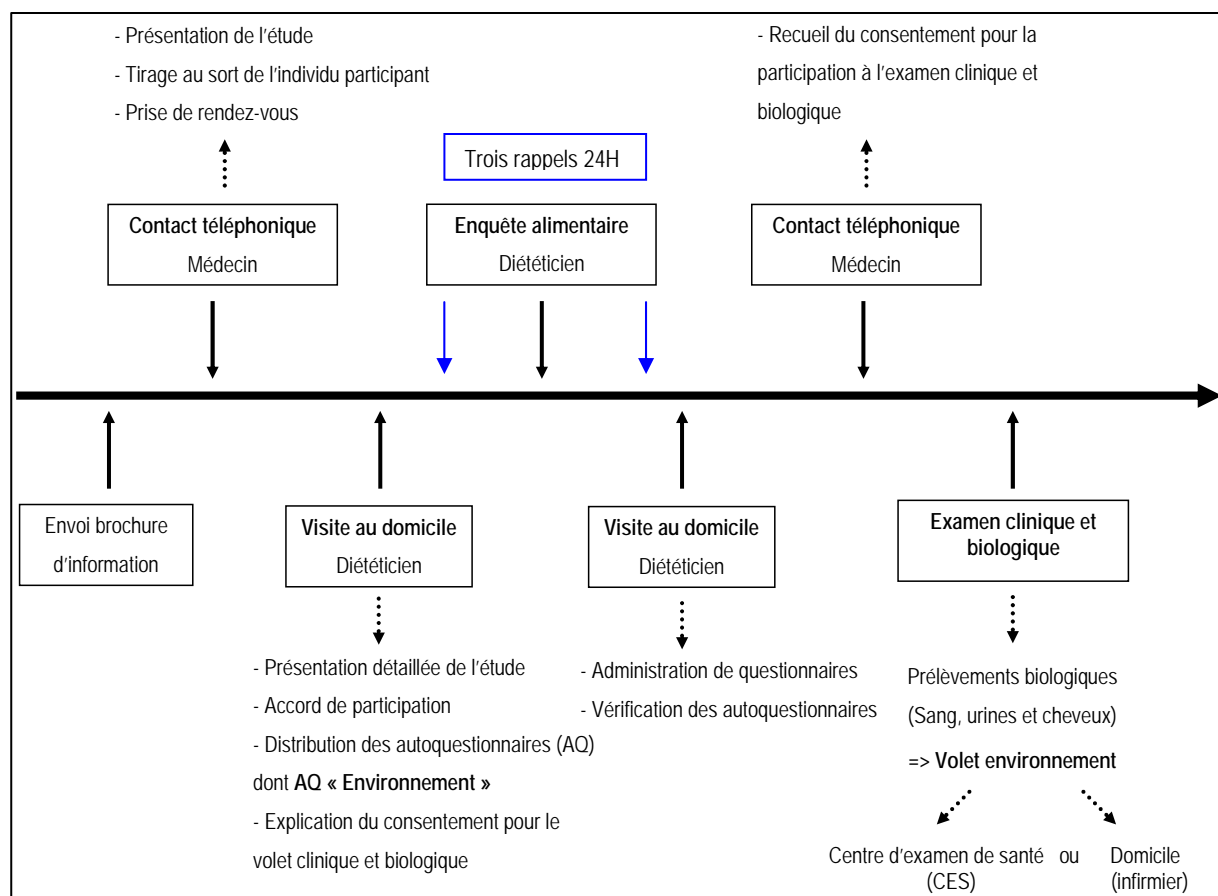
1 - Après la sélection aléatoire des foyers à enquêter, une brochure d'information (adulte - enfant) était envoyée pour présenter la conduite de l'étude. Un médecin entraînait en contact par téléphone avec le foyer pour tirer au sort le participant – un seul par foyer – et proposer la visite à domicile d'un diététicien. Cette visite permettait, outre le recueil de participation, de distribuer les auto-questionnaires et de programmer, pour les adultes, la réalisation du bilan clinique, biologique et nutritionnel.

2 - Le/la participant(e) était interrogé(e) trois fois sur une période de deux semaines sur ses consommations alimentaires de la veille. L'enquête alimentaire était réalisée par téléphone pour les sujets de 15 à 74 ans et à domicile pour les enfants de 3 à 14 ans.

3 - Le diététicien se rendait à nouveau, à la fin de la période d'enquête alimentaire, au domicile du sujet pour lui administrer le questionnaire en face-à-face (données socio-économiques, activité physique, etc.) et récupérer les autoquestionnaires portant sur les données complémentaires.

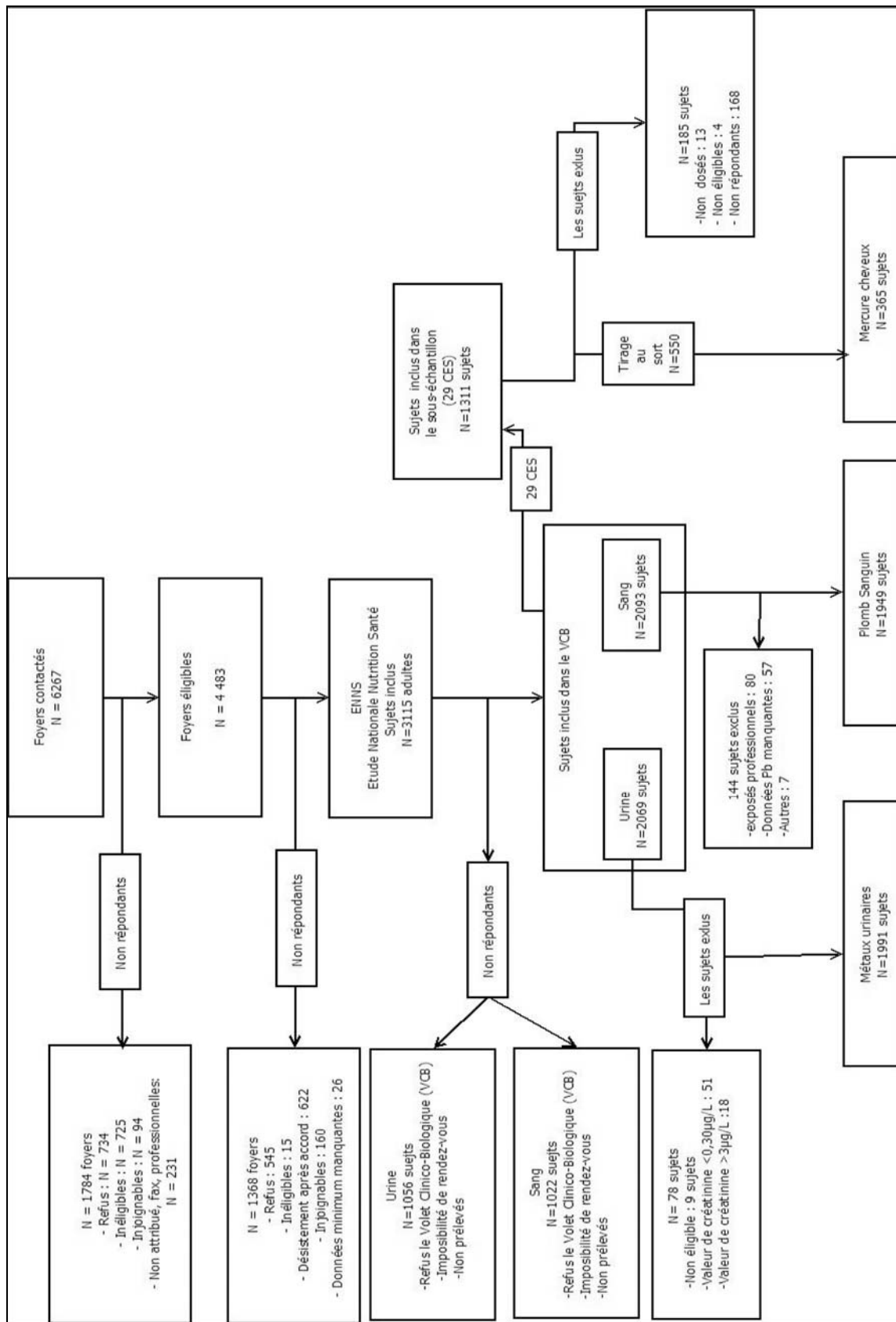
4 - Après le recueil du consentement du sujet par un médecin, le bilan clinique, biologique et nutritionnel était réalisé soit dans un CES de la CnamTS, soit à domicile par un/e infirmier/ère mandaté par l'InVS.

5 - Les résultats des analyses biologiques interprétables au niveau individuel ont été systématiquement communiqués aux participants, accompagnés d'une lettre destinée au médecin traitant en cas de résultats anormaux. Par ailleurs, un bilan alimentaire en regard des repères de consommation du PNNS a été également envoyé.



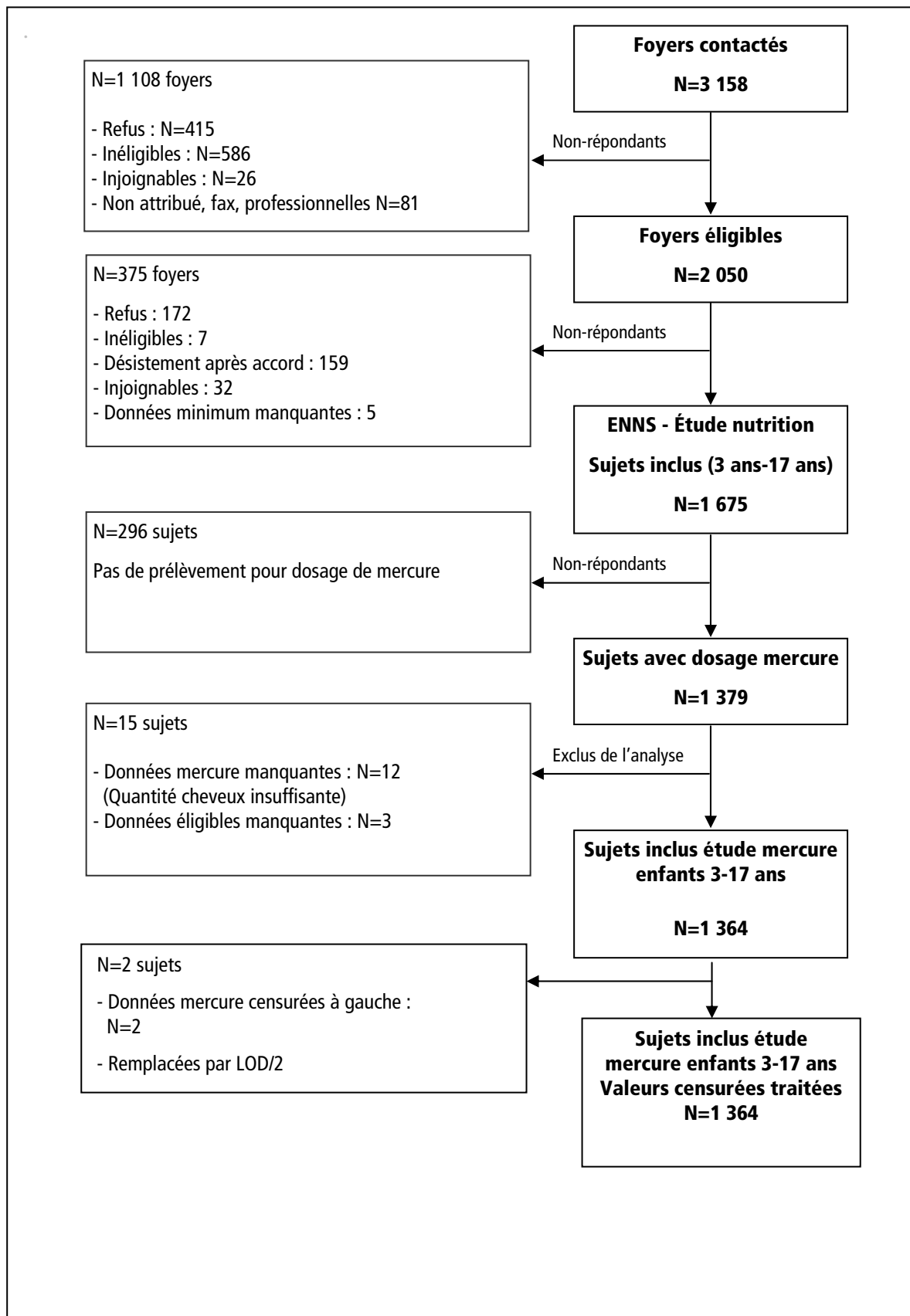
# ANNEXE 3 - SCHÉMAS D'INCLUSION AU VOLET ENVIRONNEMENTAL D'ENNS

## 1. Inclusion des adultes





## 2. Inclusion des enfants ENNS pour le dosage du mercure capillaire



**ANNEXE 4 - VALEURS DE RÉFÉRENCE ET HBM I ET HBM II ALLEMANDES**  
**(mise à jour : 02/2007)**

**Human Biomonitoring Values (HBM) pour le plomb, le cadmium, le mercure, dans le sang et l'urine**

<b>Paramètre et matrice</b>	<b>Population concernée</b>	<b>Valeur HBM I</b>	<b>Valeur HBM II</b>
<b>Plombémie</b>	Enfants <12 ans et femmes en âge de procréer	<b>suspendu en 2010 car pas d'effet seuil (cf. Efsa)</b>	<b>suspendu en 2010 car pas d'effet seuil</b>
<b>Cadmium urinaire</b>	Enfants, adolescents et adultes <25 ans	<b>1 µg/g cr.</b>	<b>3 µg/g cr.</b>
	Adultes >25 ans	<b>2 µg/g cr.</b>	<b>5 µg/g cr.</b>
<b>Mercure urinaire</b>	Enfants et adultes	<b>5 µg/g cr. 7 µg/L</b>	<b>20 µg/g cr. 25 µg/L</b>
<b>Mercure sanguin</b>	Enfants et adultes * * dérivés des femmes en âge de procréer L'utilisation est recommandée pour d'autres groupes.	<b>5 µg/L</b>	<b>15 µg/L</b>

*µg/g cr. : microgramme par gramme de créatinine.*

**Reference values  
for arsenic (As) and metals (Pb, Cd, Hg, Pt, Ni) in blood or urine**

<b>Parameter and Matrix</b> [bibliographical data]	<b>Population group / period of life</b>	<b>Year of study</b>	<b>Reference value</b>
<b>Arsenic in urine</b> [39, 50]	Children (6 to 12 years) without fish consumption 48 hours before sample collection <sup>1,2</sup>	2001/2003	15.0 µg/l
	Adults (18 to 69 years) without fish consumption 48 hours before sample collection <sup>3</sup>	1997/99	
<b>Lead in blood</b> [6,34,42, 50]	Children (6 to 12 years) <sup>1,2</sup>	2001/2003	50 µg/l <sup>a</sup>
	Females (18 to 69 years) <sup>3</sup>	1997/99	70 µg/l <sup>a</sup>
	Males (18 to 69 years) <sup>3</sup>	1997/99	90 µg/l <sup>a</sup>
<b>Cadmium in urine</b> [11,42,50]	Non-smoking children (6 to 12 years) <sup>1</sup>	2001/2002	0.5 µg/l <sup>a</sup>
	Non-smoking adults (18 to 69 years) <sup>3</sup>	1997/99	0.8 µg/l
<b>Cadmium in blood</b> [11,42,50]	Non-smoking children (6 to 12 years) <sup>1</sup>	2001/2003	0.5 µg/l <sup>a</sup>
	Non-smoking adults (18 to 69 years) <sup>3</sup>	1997/99	1.0 µg/l
<b>Mercury in urine</b> [13,42,50]	Children (6 to 12 years) without amalgam fillings <sup>1,2</sup>	2001/2003	0.7 µg/l <sup>a</sup>
	Adults (18 to 69 years) without amalgam fillings <sup>3</sup>	1997/99	1.0 µg/l
<b>Mercury in blood</b> [13,42,50]	Children (6 to 12 years), fish consumption ≤ 3 times per month <sup>1</sup>	2001/2002	1.5 µg/l <sup>a</sup>
	Adults (18 to 69 years) fish consumption ≤ 3 times per month <sup>3</sup>	1997/99	2.0 µg/l
<b>Nickel in urine</b> [32]	Adults (but not a strictly representative reference sample) <sup>4</sup>	<sup>4</sup>	3 µg/l
<b>Platinum in urine</b> [13,42]	Adults (18 to 69 years) without teeth with dental inlays, crowns, bridge elements of precious metal <sup>3</sup>	1997/99	10 ng/l

Notes: [xy] bibliographical data publication:

<http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-daten-e/daten-e/monitor/pub.htm>;

<sup>1</sup> Source: Pilot study for the German Environmental Survey on Children 2001/2002 (GerES IV);

<sup>2</sup> Source: Project of the "Sentinel Health Department of Baden-Württemberg" 2002/2003 (BW-EHS);

<sup>3</sup> Source: German Environmental Survey 1998 (GerES III);

<sup>4</sup> Source: based on publicational data;

<sup>a</sup> An analytical uncertainty of ± 20 % has to be considered.

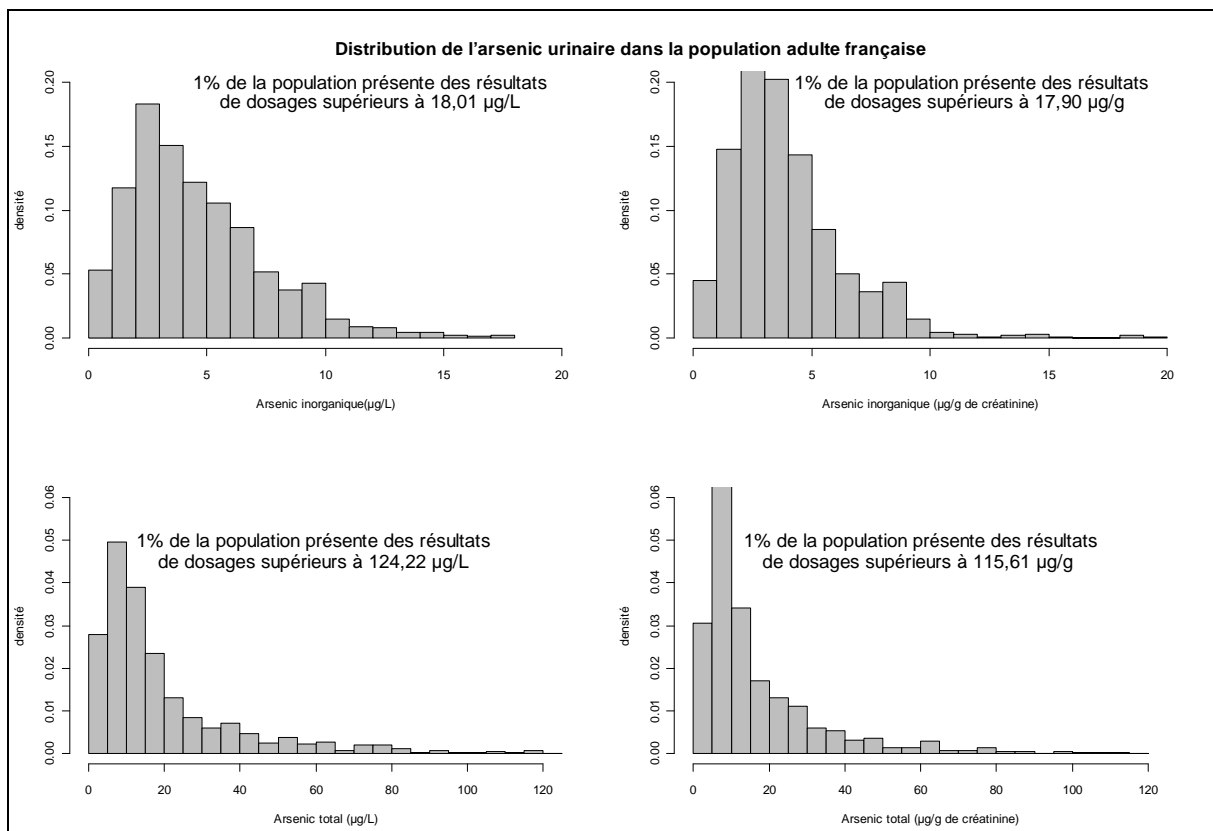
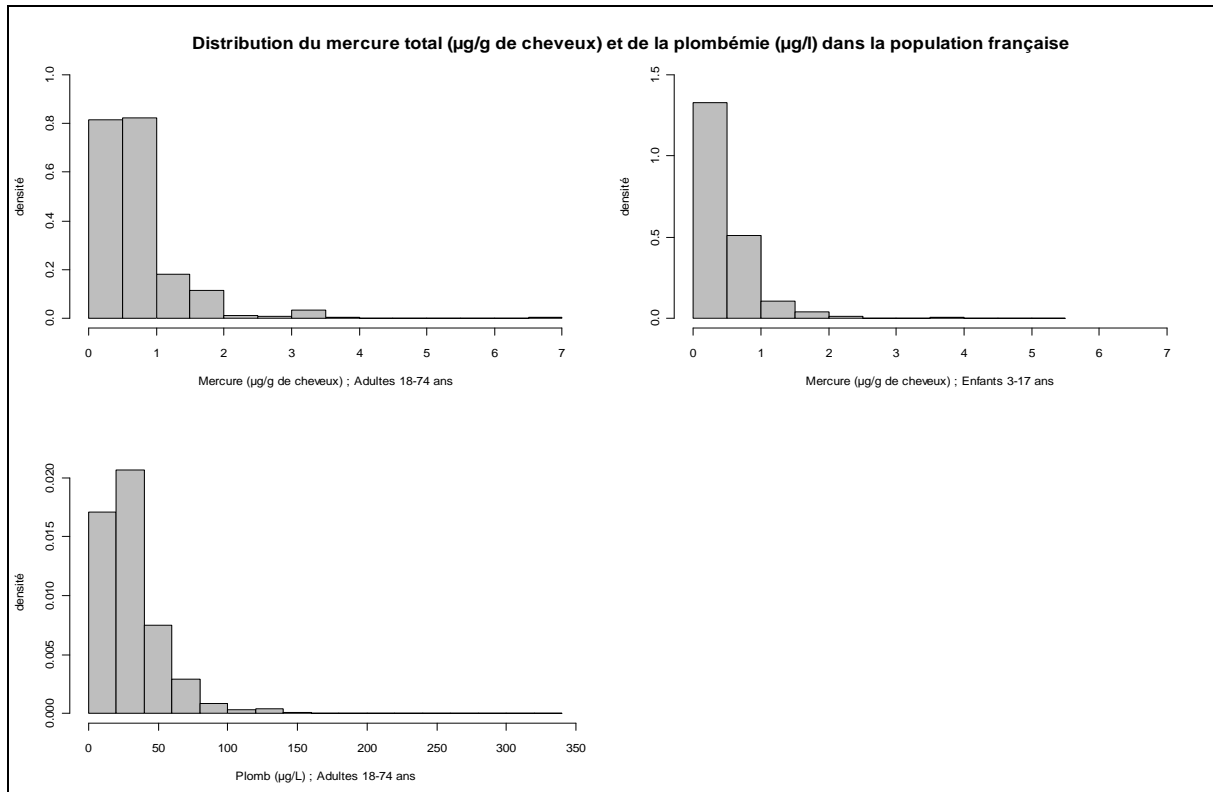
**ANNEXE 5 - RÉSUMÉ DES DISTRIBUTIONS POUR LES BIOMARQUEURS  
D'EXPOSITION AUX MÉTAUX DE L'ENNS 2006-2007**

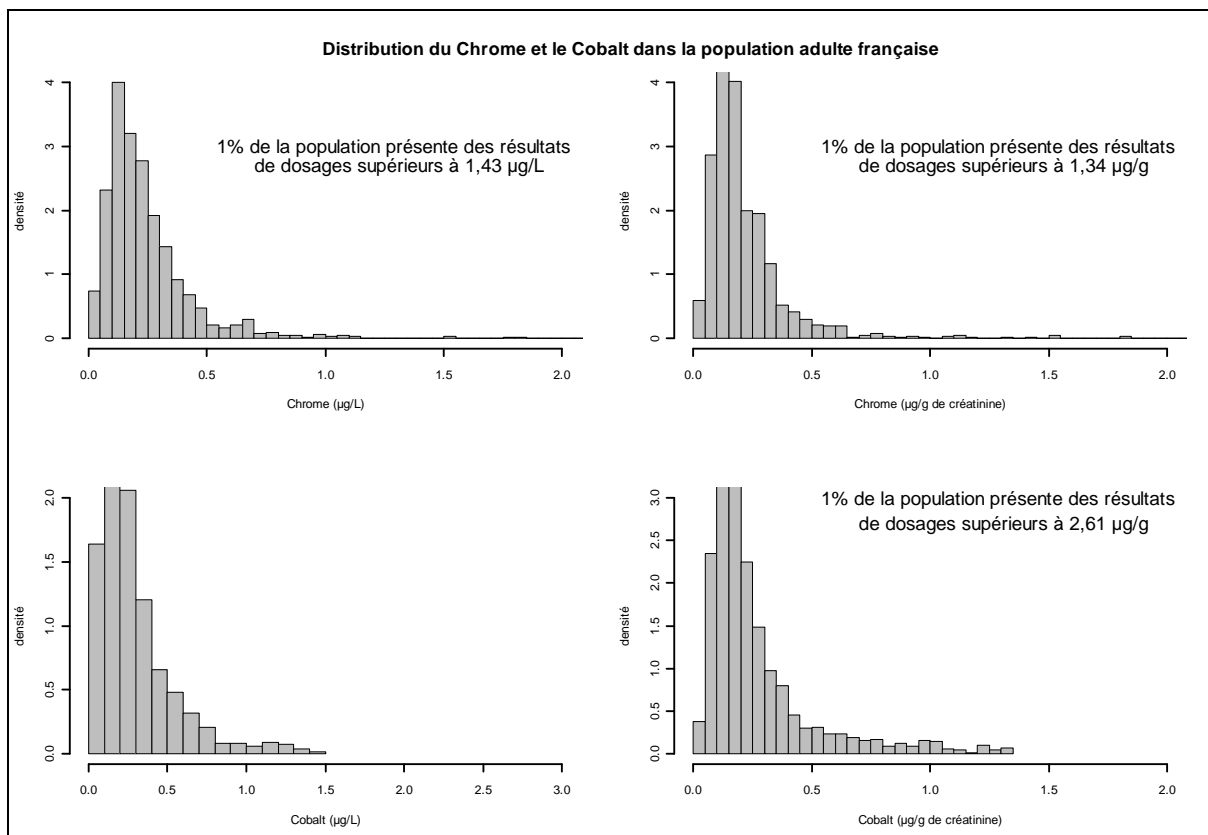
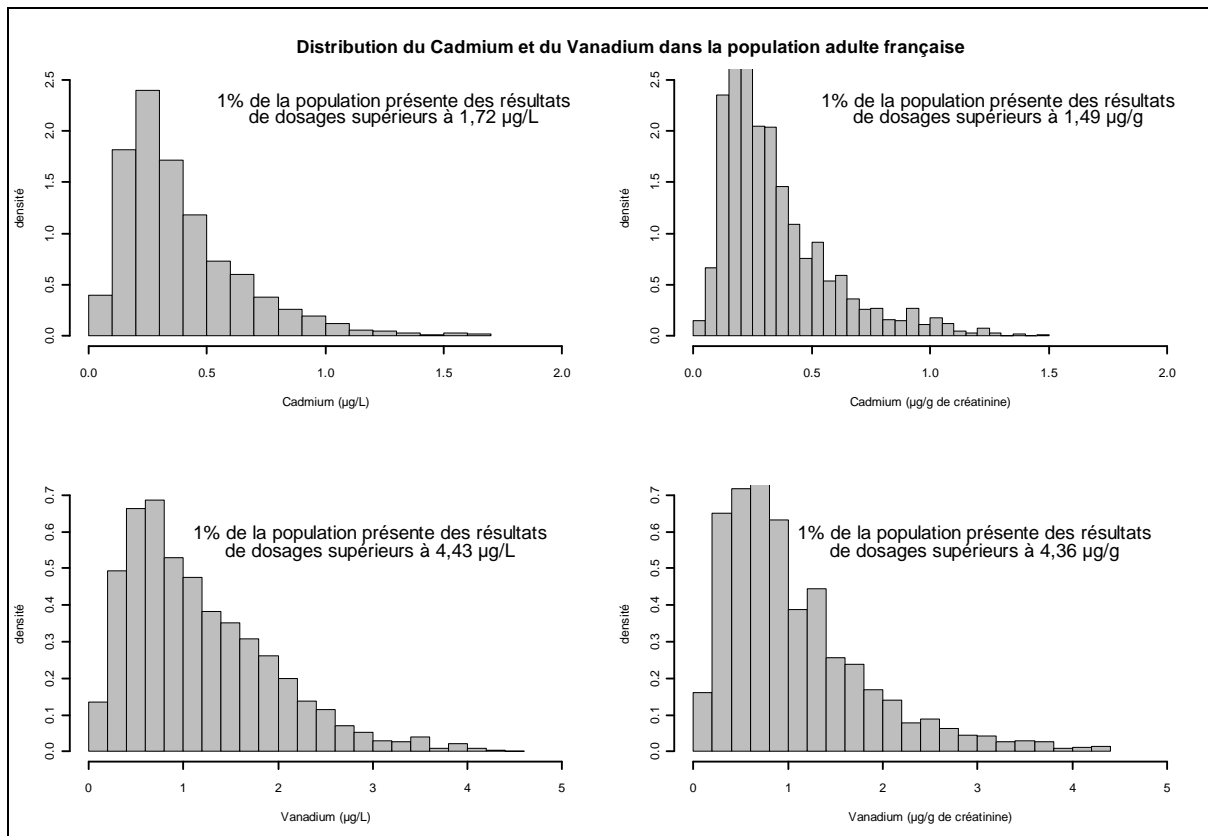
Biomarqueur	matrice	unité	n	MG	IC MG	Percentiles										Réf.	
						10	25	50	75	90	95	IC P95					
<b>Métaux</b>																	
<b>Antimoine</b>	Urine	µg/g cr.	1 991	<b>0,075</b>	[0,072-0,078]	0,033	0,048	0,072	0,120	0,180	0,250	[0,23-0,29]					0,30
<b>Arsenic total</b>	Urine	µg/g cr.	1 515	<b>11,96</b>	[11,41-12,53]	4,29	6,42	10,72	21,69	40,37	61,29	[55,46-63,95]					-
<b>Asi+MMA+DMA</b>	Urine	µg/g cr.	1 500	<b>3,34</b>	[3,23-3,45]	1,44	2,28	3,53	5,07	7,63	8,90	[8,50-9,38]					10 <sup>a</sup>
<b>Cadmium</b>	Urine	µg/g cr.	1 930	<b>0,29</b>	[0,28-0,31]	0,13	0,18	0,29	0,45	0,68	0,91	[0,86-0,95]					<40ans : 0,5 <sup>b</sup> ≥40 ans, H : 0,7 / F : 1,2
<b>Chrome</b>	Urine	µg/g cr.	1 991	<b>0,17</b>	[0,16-0,18]	0,08	0,12	0,17	0,26	0,38	0,54	[0,50-0,59]					<60ans : 0,5 ≥60 ans : 1
<b>Cobalt</b>	Urine	µg/g cr.	1 991	<b>0,21</b>	[0,20-0,22]	0,09	0,13	0,19	0,32	0,70	1,13	[1,04-1,24]					H, F ≥60 ans : 0,7 F <60 ans : 2
<b>Étain</b>	Urine	µg/g cr.	1 991	<b>0,51</b>	[0,49-0,53]	0,17	0,30	0,53	0,93	1,65	2,28	[2,14-2,57]					H : 2 F : 4
<b>Mercure adultes</b>	Cheveux	µg/g chev.	365	<b>0,59</b>	[0,58-0,59]	0,26	0,41	0,46	0,85	1,50	1,8	[1,72-1,90]					<60 ans : 2,5 ≥60 ans : 3,5
<b>Mercure enfants</b>	Cheveux	µg/g chev.	1 364	<b>0,37</b>	[0,35-0,38]	0,13	0,24	0,38	0,61	0,97	1,2	[1,2-1,4]					1,5
<b>Nickel</b>	Urine	µg/g cr.	1 991	<b>1,23</b>	[1,17-1,28]	0,57	0,88	1,30	1,93	2,85	3,77	[3,49-3,97]					4
<b>Plomb</b>	Sang	µg/L	1 949	<b>25,7</b>	[24,9-26,5]	12	17	25	39	58	73						F et H <40 ans : 70 H ≥60 ans : 120
<b>Uranium</b>	Urine	ng/g cr.	1 991	<b>4,4</b>	[4,2-4,6]	1	3	5	8	14	21	[19-22]					25
<b>Vanadium</b>	Urine	µg/g cr.	1 991	<b>0,85</b>	[0,82-0,89]	0,32	0,51	0,87	1,42	2,18	2,80	[2,60-3,05]					4

<sup>a</sup> : sans consommation de produits de la mer dans les dernières 48 heures ; <sup>b</sup> : chez les non-fumeurs.

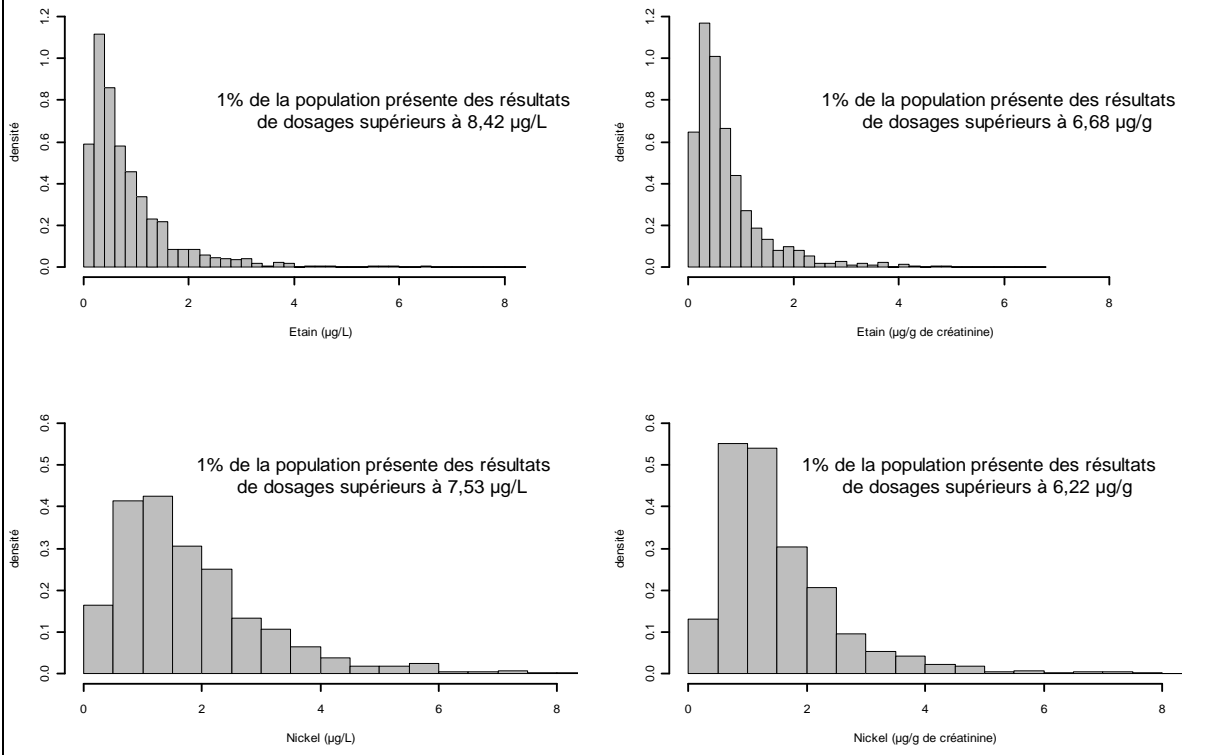
## ANNEXE 6 - HISTOGRAMMES DES DISTRIBUTIONS DES BIOMARQUEURS (EN DENSITÉ DE FRÉQUENCE)

### Étude nationale nutrition santé, ENNS 2006-2007

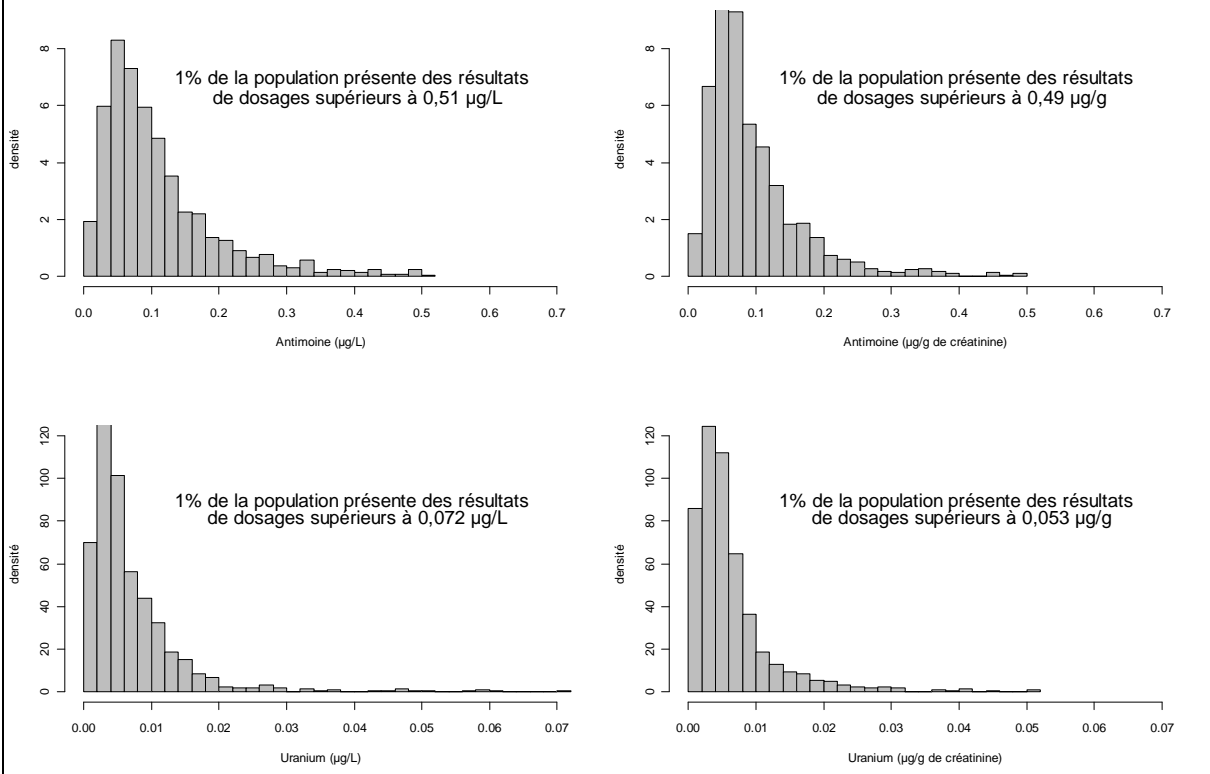




**Distribution de l'Etain et le Nickel dans la population adulte française**



**Distribution de l'Antimoine et l'Uranium dans la population adulte française**



## ANNEXE 7 - VALEURS DE RÉFÉRENCE DANS LE MILIEU DU TRAVAIL

### Valeurs françaises

#### **Valeurs guides françaises (VGF), Valeurs limites biologiques (VLB)**

Valeur de référence correspondant aux concentrations d'un produit chimique ou de ses métabolites dans les tissus, les liquides biologiques ou l'air expiré. VGF est l'acronyme utilisé par le G2SAT et l'INRS en France pendant la dernière décennie. Cet intitulé et l'indice correspondant sont directement inspirés du Biological exposure index (BEI : voir ce terme) de l'ACGIH. Les textes réglementaires récents concernant les valeurs limites applicables aux indicateurs biologiques d'exposition utilisés en milieu de travail n'indiquent plus l'indice biologique d'exposition, mais la Valeur limite biologique (VLB).

Les VLB françaises sont réglementairement définies (Décret 2003-1254 du 23 décembre 2003) comme des limites de concentration acceptable dans le milieu biologique approprié de l'agent concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet. Elles correspondent à un niveau au-dessous duquel aucun effet inacceptable sur la santé n'est attendu ou au niveau de l'indicateur biologique correspondant à l'exposition à la VME (cf. ci-dessous).

#### **Valeurs limites d'exposition professionnelles (VLEP)**

La VLEP est la valeur limite de la concentration atmosphérique acceptable en milieu de travail. Il existe deux types de VLEP :

- les valeurs limites de moyenne d'exposition (VME), moyenne pondérée des expositions pour une durée de huit heures par jour et cinq jours par semaine, équivalents des TLV-TWA de l'ACGIH et
- les valeurs limites d'exposition à court terme (VLCT ou VLE) valeurs plafonds pour une exposition d'au plus 15 minutes.

### Valeurs de référence des indicateurs biologiques d'exposition professionnelle dans d'autres pays

#### **Allemagne**

##### **- Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert (BAT)**

Les BAT établies par le Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) sont les concentrations des substances ou de leurs métabolites dans les milieux biologiques correspondant à des niveaux en deçà desquels il n'est pas attendu d'effet indésirable pour la santé des travailleurs exposés, étant entendu que ces travailleurs sont des adultes en bonne santé. En pratique, les BAT sont généralement des valeurs correspondant à une exposition moyenne à la Maximale Arbeitsplatz Konzentration (MAK), équivalent allemand de la VME.

##### **- Expositionsäquivalent für Krebszeugende Arbeitsstoffe (EKA)**

Les EKA sont les concentrations de biomarqueurs correspondant à des concentrations atmosphériques des agents cancérigènes en milieu de travail et les niveaux de l'indicateur biologique d'exposition correspondant établies par le DFG.

#### **Finlande**

##### **- Biological Action Level (BAL)**

Les BAL sont les valeurs de référence proposées par le Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) pour les indicateurs biologiques utilisables en milieu de travail. Elles correspondent généralement à la concentration correspondant à une exposition à la VME, mais certaines sont des valeurs, en deçà desquelles aucun effet sur la santé n'est attendu et d'autres correspondent à des niveaux d'exposition indiquant de bonnes pratiques d'hygiène collective et individuelle.

#### **Québec**

##### **- Indices biologiques d'exposition (IBE)**

Les IBE québécois sont des valeurs limites des indicateurs biologiques d'exposition professionnelle proposées par l'institut de recherche Robert Sauvé en santé et sécurité au travail (IRSST) correspondant, en règle générale, au niveau attendu, en cas d'exposition à la VME (à la TLV, Threshold limit value).



## **Suisse**

### **- Valeurs biologiques tolérables (VBT)**

Les VBT suisses sont des valeurs limites des indicateurs biologiques d'exposition professionnelle élaborées par la Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accident (SUVA). Ce sont des valeurs en deçà desquelles la santé de la majorité des travailleurs sains exposés 8 heures par jour et au maximum 42 heures hebdomadaires n'est pas en danger.

## **USA**

### **- Biological Exposure Indices (BEI)**

Les BEI sont les valeurs de référence des indicateurs biologiques d'exposition proposées par les hygiénistes américains de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) ; ils correspondent pour la plupart aux niveaux auxquels les indicateurs biologiques sont les plus susceptibles de se situer chez des travailleurs en bonne santé après une exposition par inhalation à des concentrations égales à la TLV. Cependant, certains BEI correspondent à des niveaux en deçà desquels les effets sur la santé des salariés ne sont pas considérés comme préoccupants (par exemple, pour la plombémie).

# Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement

## TOME 1 - Présentation générale de l'étude - Métaux et métalloïdes

**Pour la première fois en France, les concentrations biologiques de plusieurs substances chimiques de l'environnement ont été mesurées sur un échantillon représentatif de la population.**

L'Institut de veille sanitaire (InVS) étudie l'exposition de la population française à diverses substances chimiques présentes dans l'environnement en mesurant directement la concentration de ces substances ou de leur(s) métabolite(s) dans les tissus et liquides biologiques des individus (sang, urine, cheveux, etc.).

Grâce à de tels dosages, le volet environnemental de l'étude nationale nutrition santé (ENNS) fournit une première estimation de l'exposition de la population française à une série de substances chimiques : métaux, pesticides, polychlorobiphényles (PCB).

Le tome 1 du rapport comprend une présentation générale de l'étude (personnes de 3 à 74 ans incluses en 2006-2007) et des fiches détaillées pour chacun des onze métaux ou métalloïdes : antimoine, arsenic, cadmium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium. Chaque fiche comporte une information générale (usage de l'élément chimique, exposition de la population, devenir dans l'organisme et effets sanitaires), les concentrations observées dans la population française, leur comparaison avec des études françaises ou étrangères, et les facteurs qui peuvent influencer les concentrations observées.

Les données présentées dans cette étude mettent pour la première fois à la disposition des médecins et acteurs de santé publique des valeurs de référence leur permettant de déterminer si une personne ou un groupe de personnes ont été exposées à des niveaux de substances chimiques plus élevés que ceux observés dans la population générale française.

**Mots clés :** exposition, métaux, pesticides, PCB, environnement, biomarqueurs, biosurveillance, polluants, population française, antimoine, arsenic, cadmium, chrome, cobalt, étain, mercure, nickel, plomb, uranium, vanadium

## Exposure of the French population to environmental chemicals

### VOLUME 1 - General presentation of the study - Metals and metalloids

**For the first time in France, biological concentrations of environmental chemicals have been measured among a representative sample of the population.**

The French Institute for Public Health Surveillance (InVS) assesses the exposure of French population to various chemicals existing in the environment by measuring directly the concentration of these substances or their metabolites in biological liquids and tissues of individuals (blood, urine, hair, etc.).

As a result of such measurements, the environmental section of the French National Nutrition and Health Survey (ENNS) provides a first estimate of the French population exposure to a series of chemicals: metals, pesticides, polychlorobiphenyls (PCB).

Volume 1 of the report focuses on a general presentation of the study (people from 3 to 74 years included in 2006-2007) and of detailed files for each of the eleven metals or metalloids: antimony, arsenic, cadmium, chromium, cobalt, tin, mercury, nickel, lead, uranium, vanadium. Each file includes general information (use of the chemical, exposure of the population, metabolism and health effects), concentrations observed in French population, their comparison with French or foreign surveys, and the factors likely to influence the observed concentrations.

For the first time, the data presented in this study provide physicians and public health actors the guideline values enabling them to determine if a person or a group of persons were exposed to chemical substance levels higher than those observed in French general population.

**Citation suggérée :**

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>